V. STROESCU

FARMACOLOGIE CLINICĂ

EDIȚIA A II-A

Scanned with OKEN Scanner

12 sept. 1977 Elena Gheorghiu.

Prof. Dr. Doc. VALENTIN STROESCU

FARMACOLOGIE CLINICĂ

(PENTRU UZUL MEDICILOR PRACTICIENI)

EDIȚIA a II-a

EDITURA MEDICALĂ, București, 1977

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINSUL

Pag.

1. PROBLEME GENERALE DE FARMACOCINETICĂ 13

1.1. Absorbţia, distribuirea şi eliminarea medicamentelor 14

1.1.1. Căile de administrare şi absorbţia medicamentelor 17

1.1.1.1. Administrarea pe cale digestivă 17

1.1.1.2. Injectarea 21

1.1.1.3. Administrarea prin inhalare 22

1.1.1.4. Calea cutanată 23

1.1.2. Distribuirea medicamentelor în organism 23

1.1.2.1. Volumul aparent de distribuţie 24

1.1.2.2. Legarea de proteinele plasmatice 25

1.1.2.3. Trecerea medicamentelor din sînge în ţesuturi 27

1.1.3. Eliminarea medicamentelor din organism 29

1.1.3.1. Eliminarea renală 29

1.1.3.2. Alte căi de eliminare 31

1.2. Biotransformarea medicamentelor 32

1.2.1. Căile de metabolizare a medicamentelor 33

1.2.2. Stimularea metabolizării medicamentelor prin inducţie enzimatică 38

1.2.3. Diminuarea metabolizării medicamentelor prin inhibiţie enzimatică 40

1.2.4. Alţi factori care pot modifica metabolizarea medicamentelor 41

1.3. Dinamica cineticii medicamentelor 42

1.3.1. Tipurile de cinetică 42

1.3.2. Dinamica farmacocinetică pentru dozele unice 44

1.3.3. Dinamica farmacocinetică în condiţiile administrării repetate; schemele de dozare 45

2. PROBLEME GENERALE DE FARMACODINAMIE 48

2.1. Acţiunea medicamentelor la nivel molecular 48

2.1.1. Interacţiunea medicament-receptor 48

2.1.2. Acţiuni medicamentoase nespecifice 53

2.2. Acţiunea medicamentelor la nivel celular 53

2.2.1. Modificări ale metabolismului şi structurii acizilor nucleici şi proteinelor, acţiuni asupra nucleului celular şi ribozomilor 53

2.2.2. Modificări ale metabolismului glucidic 54

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

2.2.3. Modificări ale metabolismului lipidic 55
2.2.4. Influenţarea metabolismului celular prin intermediul AMP-ului ciclic 56
2.2.5. Influenţarea respiraţiei celulare, acţiuni la nivelul mitocondriilor 58
2.2.6. Influenţarea lizozomilor 58
2.2.7. Influenţarea veziculelor sinaptice şi a altor organite care conţin amine biogene 58
2.2.7.1. Veziculele sinaptice colinergice 59
2.2.7.2. Veziculele adrenergice 59
2.2.7.3. Granulele cu histamină 61
2.2.7.4. Organitele cu 5-hidroxitriptamină 61
2.2.8. Influenţarea membranei celulare 62
2.3. Efectul farmacologic în cadrul mecanismelor integrative biochimice, fiziologice şi fiziopatologice 63

3. PROBLEME GENERALE DE FARMACOTOXICOLOGIE. REACŢIILE ADVERSE LA MEDICAMENTE 66
3.1. Efectele toxice ale medicamentelor, reacţiile adverse de tip toxic 67
3.1.1. Toxicitatea medicamentelor 67
3.1.2. Tratamentul intoxicaţiilor 71
3.2. Efectele teratogene, mutagene şi cancerigene 72
3.2.1. Efectele teratogene 72
3.2.2. Efectele mutagene 74
3.2.3. Efectele cancerigene 75
3.3. Reacţiile adverse idiosincrazice 76
3.3.1. Reacţiile idiosincrazice datorite modificării metabolizării medicamentelor 77
3.3.2. Reacţiile idiosincrazice datorite unor particularităţi de mediu celular 78
3.4. Reacţiile adverse alergice 79
3.5. Toleranţa 84
3.6. Dependenţa 85

4. CERCETAREA PRECLINICĂ ŞI CLINICĂ A MEDICAMENTELOR 89
4.1. Evaluarea preclinică 89
4.2. Evaluarea clinică 90
4.2.1. Fazele evaluării clinice a medicamentului 91
4.2.2. Studiul clinic controlat 92
4.3. Condiţiile etice ale experimentării clinice 96
4.4. Nomenclatura medicamentelor 97
4.5. Reglementările privind medicamentul în ţara noastră 98

5. TONICARDIACELE 104
5.1. Digitalis purpurea şi digitoxina 112
5.2. Digitalis lanata, acetildigitoxina, digoxina, metildigoxina şi lanatozida C 115
5.3. Strofantinele 117
5.4. Alte glicozide tonicardiace 117

6. ANTIARITMICELE 118
6.1. Antiaritmicele prin acţiune miocardică 118
6.2. Antiaritmicele blocante beta-adrenergice 124

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

7. ANTIANGINOASELE 127
7.1. Nitriții 128
7.2. Antianginoasele blocante beta-adrenergice 131
7.3. Alte anginoase 131

8. SUBSTANȚELE VASOCONSTRICTOARE, MEDICAȚIA ANTIHIPOTENSIVĂ 133
8.1. Medicația antihipotensivă 136
8.1.1. Antihipotensivele prin acțiune vasoconstrictoare 136
8.1.2. Antihipotensivele prin creșterea debitului cardiac 140
8.2. Vasoconstrictoarele cu acțiune localizată 142

9. SUBSTANȚELE VASODILATATOARE, MEDICAȚIA ANTIHIPERTENSIVĂ 144
9.1. Medicația antihipertensivă 144
9.1.1. Antihipertensivele prin simpatoplegie 145
9.1.1.1. Inhibitorii simpatici cu acțiune predominant centrală 146
9.1.1.2. Ganglioplegicele 149
9.1.1.3. Neurosimpatoliticele 150
9.1.2. Antihipertensivele blocante beta-adrenergice 152
9.1.3. Antihipertensivele prin acțiune vasodilatatoare directă 153
9.1.4. Diureticele ca antihipertensive 156
9.2. Vasodilatatoarele periferice 158
9.2.1. Vasodilatatoarele blocante alfa-adrenergice 159
9.2.2. Vasodilatatoarele stimulante beta-adrenergice 160
9.2.3. Vasodilatatoarele parasimpatomimetice 161
9.2.4. Vasodilatatoarele prin acțiune directă 161

10. ANTIANEMICELE 163
10.1. Fierul și alte metale 163
10.2. Cianocobalamina și acidul folic 167

11. HEMOSTATICELE ȘI ANTITROMBOTICELE 169
11.1. Hemostaticele 169
11.1.1. Hemostaticele prin acțiune vasculară 169
11.1.2. Substanțele procoagulante 170
11.2. Antitromboticele 173
11.2.1. Anticoagulantele 173
11.2.2. Agenții defibrinatori 180
11.2.3. Agenții fibrinolitici 181
11.2.4. Antiagregantele plachetare 183

12. STIMULANȚII ȘI SUBSTITUENȚII SECREȚIILOR DIGESTIVE 184
12.1. Substanțele amare 184
12.2. Acidul clorhidric 185
12.3. Fermenții digestivi 185
12.4. Coleretice 186
12.4.1. Bila, acizii și sărurile biliare 187
12.4.2. Colereticele de sinteză 188
12.4.3. Colereticele vegetale 188
12.5. Colecistokineticele 188

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

13. ANTIULCEROASELE 189
13.1. Parasimpatoliticele inhibitoare ale secreţiei gastrice 189
13.2. Antiacidele 190
13.2.1. Antiacidele alcalinizante 191
13.2.2. Antiacidele neutralizante 192
13.3. Pulberile adsorbante şi protectoare 194
13.4. Substanţele protectoare cu efect de tip mucinic 194

14. ANTIVOMITIVELE 195
14.1. Antivomitivele cu acţiune centrală, medicamentele active împotriva răului de mişcare 195
14.2. Antivomitivele cu acţiune periferică 199

15. PURGATIVELE ŞI ANTIFLATULENTELE 199
15.1. Purgativele 199
15.1.1. Purgativele de volum 200
15.1.2. Purgativele de progresie 201
15.1.3. Purgativele iritante 202
15.2. Antiflatulentele 203

16. ANTISPASTICELE ŞI ANTIDIAREICELE 204
16.1. Antispasticele 204
16.1.1. Antispasticele parasimpatolitice 204
16.1.2. Antispasticele musculotrope 207
16.2. Antidiareicele 208

17. ANTITUSIVELE ŞI EXPECTORANTELE 209
17.1. Antitusivele 209
17.1.1. Alcaloizii din opiu şi compuşii înrudiţi 210
17.1.2. Alte antitusive 212
17.2. Expectorantele 212
17.2.1. Secretostimulantele 212
17.2.2. Secretoliticele 214

18. ANTIASTMATICELE 217
18.1. Bronhodilatatoarele 217
18.1.1. Bronhodilatatoarele simpatomimetice 218
18.1.2. Bronhodilatatoarele parasimpatolitice 222
18.1.3. Teofilina şi compuşii înrudiţi 222
18.2. Cortizonii 224
18.3. Cromoglicatul 226

19. DIURETICELE ŞI ANTIDIURETICELE 227
19.1. Diureticele 227
19.1.1. Diureticele tiazidice şi înrudite 230
19.1.2. Furosemidul şi acidul etacrinic 233
19.1.3. Diureticele mercuriale 236
19.1.4. Acetazolamida (inhibitorii de carboanhidrază) 236
19.1.5. Spironolactona şi triamterenul (antagoniştii aldosteronului) 237
19.1.6. Diureticele xantinice 238
19.1.7. Manitolul şi alte diuretice osmotice 239
19.1.8. Apa şi ceaiurile diuretice 240
19.2. Antidiureticele 240

Scanned with OKEN Scanner

Pag

20. MEDICAȚIA APARATULUI GENITAL 242
20.1. Ocitocicele 242
20.2. Hormonii sexuali 245
20.2.1. Estrogenii 245
20.2.2. Progestativele 248
20.2.3. Anticoncepționalele 249
20.2.4. Substanțele ovulatorii 251
20.2.5. Androgenii 252

21. CURARIZANTELE ȘI DECURARIZANTELE 254
21.1. Curarizantele 254
21.1.1. Curarizantele antidepolarizante 257
21.1.2. Curarizantele depolarizante 258
21.2. Decurarizantele 259
21.2.1. Anticolinesterazicele 259
21.2.2. Alte decurarizante 261

22. MEDICAȚIA OFTALMOLOGICĂ 262
22.1. Midriaticele 262
22.1.1. Parasimpatoliticele 262
22.1.2. Simpatomimeticele 264
22.2. Antiglaucomatoasele 264
22.2.1. Parasimpatomimeticele 264
22.2.2. Inhibitorii de carboanhidrază 266
22.2.3. Agenții osmotici 267

23. MEDICAȚIA DERMATOLOGICĂ 268
23.1. Formele medicamentoase dermatologice 268
23.2. Medicamentele dermatologice 269
23.2.1. Antiinflamatorii și antipruriginoasele 270
23.2.2. Keratoliticele și reducătoarele 272
23.2.3. Melanizantele și demelanizantele 273
23.2.4. Sulfamidele și antibioticele 273
23.2.5. Antifungicele 273
23.2.6. Antiparazitarele 274

24. HISTAMINA ȘI ANTIHISTAMINICELE: SEROTONINA ȘI ANTISEROTONINICELE 275
24.1. Histamina și antihistaminicele 275
24.1.1. Histamina 275
24.1.2. Antihistaminicele (inhibitorii H_1-histaminergici) 276
24.1.3. Inhibitorii H_2-histaminergici 280
24.2. Serotonina și antiserotoninicele 280
24.2.1. Serotonina 280
24.2.2. Antagoniștii serotoninei 281

25. VITAMINELE 282

26. MEDICAȚIA PANCREASULUI ENDOCRIN ȘI A TIROIDEI 286
26.1. Insulina, antidiabeticele orale, glucagonul 286
26.1.1. Insulina 286
26.1.2. Antidiabeticele orale 289
26.1.3. Glucagonul și diazoxidul 293

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

26.2. Hormonii tiroidieni, medicaţia antitiroidiană 294
26.2.1. Hormonii tiroidieni 294
26.2.2. Antitiroidienele 296

27. CORTIZONII, ACTH-UL, MINERALCORTICOIZII, INHIBITORII SINTEZEI DE CORTICOIZI 301

27.1. Cortizonii 301
27.2. ACTH-ul 314
27.3. Mineralcorticoizii 316
27.4. Inhibitorii sintezei de corticoizi 317

28. MEDICAŢIA METABOLICĂ 318

28.1. Anorexigenele 318
28.2. Anabolizantele 319
28.3. Hipolipemiantele 320
28.4. Antigutoasele 325
28.4.1. Uricozuricele 325
28.4.2. Uricoinhibitorii 326
28.4.3. Calmantele accesului de gută 327
28.5. Medicaţia hipoamoniemiantă 328
28.6. Enzimele folosite ca medicament 329

29. FACTORII FOLOSIŢI PENTRU REECHILIBRAREA MEDIULUI INTERN .. 331

29.1. Substituenţii coloidali de plasmă 331
29.2. Soluţiile saline, soluţiile de potasiu, preparatele de calciu 333
29.2.1. Soluţiile saline 333
29.2.2. Soluţiile de potasiu 334
29.2.3. Preparatele de calciu 334
29.3. Factorii de reechilibrare acido-bazică 335
29.3.1. Medicatia alcalinizantă 335
29.3.2. Medicaţia acidifiantă 336

30. ANESTEZICELE LOCALE 337

30.1. Cocaina 339
30.2. Procaina, lidocaina şi alte anestezice locale de sinteză 340

31. ANALGEZICELE ANTIINFLAMATORII ŞI ANTIPIRETICE. MEDICAŢIA ANTIREUMATICĂ 344

31.1. Salicilaţii 346
31.2. Aminofenazona, fenacetina şi alte analgezice-antipiretice 349
31.3. Fenilbutazona, indometacina şi alte antiinflamatorii-antireumatice 352
31.4. Antimalaricele şi sărurile de aur 356

32. ANALGEZICELE EUFORIZANTE 358

32.1. Opiul şi morfina 358
32.2. Derivaţii de morfină cu acţiune analgezică 365
32.3. Substituenţi de sinteză ai morfinei 366
32.4. Antagoniştii morfinei 369

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

33. ANESTEZICELE GENERALE 371
33.1. Anestezicele generale inhalatorii 377
33.1.1. Anestezicele volatile 377
33.1.2. Anestezicele gazoase 379
33.2. Anestezicele generale injectabile intravenos 380
33.2.1. Barbituricele anestezice 380
33.2.2. Alte anestezice intravenoase 383
33.3. Alcoolul etilic 385

34. HIPNOTICELE 389
34.1. Hipnoticele cu structură amidică 390
34.1.1. Barbituricele hipnotice 390
34.1.2. Alte hipnotice heterociclice 395
34.1.3. Ureidele și carbamații cu acțiune hipnotică 396
34.2. Alcoolii, aldehidele și eterii folosiți ca hipnotice 396

35. TRANCHILIZANTELE ȘI NEUROLEPTICELE 398
35.1. Tranchilizantele 398
35.1.1. Meprobamatul și compușii înrudiți 399
35.1.2. Clordiazepoxidul și compușii înrudiți 400
35.1.3. Hidroxizina și alți derivați de difenilmetan 402
35.2. Neurolepticele 402
35.2.1. Derivații de fenotiazină 403
35.2.2. Alte neuroleptice de sinteză 408
35.2.3. Rezerpina 409

36. STIMULANTELE PSIHOMOTORII, REGULATOARELE METABOLISMULUI CEREBRAL, ANTIDEPRESIVELE ȘI ANTIMANIACALELE 410
36.1. Stimulantele psihomotorii 410
36.1.1. Amfetamina și compușii înrudiți 411
36.1.2. Cafeina 412
36.2. Regulatoarele metabolismului cerebral 413
36.3. Antidepresivele și antimaniacalele 414
36.3.1. Imipramina și compușii înrudiți 415
36.3.2. Antidepresivele inhibitoare ale monoaminooxidazei 417
36.3.3. Litiul 418

37. ANTIEPILEPTICELE, ANTIPARKINSONIENELE, MIORELAXANTELE .. 419
37.1. Antiepilepticele 420
37.1.1. Barbituricele și deoxibarbituricele 421
37.1.2. Fenitoina și alți derivați hidantoinici 422
37.1.3. Etosuximida și alte succinimide 424
37.1.4. Trimetadiona și alte oxazolidindione 425
37.1.5. Alte antiepileptice 426
37.2. Antiparkinsonienele 428
37.2.1. Antiparkinsonienele dopaminergice 428
37.2.2. Antiparkinsonienele anticolinergice 431
37.3. Miorelaxantele centrale 432

Pag.

38. CHIMIOTERAPICELE ANTICANCEROASE 438
38.1. Antimetaboliţii anticancerogi 438
38.2. Enzimele anticanceroase 442
38.3. Agenţii alchilanţi 443
38.4. Antibioticele anticanceroase 449
38.5. Alcaloizii toxici ai fusului 451
38.6. Hormonii 452

39. ANTIBIOTICELE 454
39.1. Penicilinele şi cefalosporinele (antibiotice beta-lactaminice) 460
39.1.1. Penicilinele 460
39.1.2. Cefalosporinele 470
39.2. Eritromicina şi alte antibiotice înrudite 472
39.2.1. Eritromicina (antibiotice macrolidice) 472
39.2.2. Lincomicina şi clindamicina 473
39.2.3. Novobiocina, vancomicina şi alte antibiotice de rezervă în stafilococii 475
39.2.4. Spectinomicina 476
39.3. Streptomicina, rifampicina şi alte antibiotice antituberculoase 476
39.4. Gentamicina, kanamicina şi alte antibiotice asemănătoare 482
39.5. Tetraciclina şi cloramfenicolul 489
39.5.1. Tetraciclinele 489
39.5.2. Cloramfenicolul şi tiamfenicolul 494
39.6. Polimixinele, bacitracina şi tirotricina (antibiotice polipeptidice).... 496
39.7. Griseofulvina, nistatina şi alte antibiotice antifungice 498

40. CHIMIOTERAPICELE ANTIMICROBIENE ŞI ANTIVIROTICE 501
41.1. Sulfamidele, co-trimoxazolul şi sulfonele 501
40.1.1. Sulfamidele 501
40.1.1.1. Sulfamidele folosite în infecţii sistemice 505
40.1.1.2. Sulfamidele folosite pentru acţiunea la nivelul intestinului .. 507
40.1.1.3. Sulfamide folosite local 507
40.1.2. Co-trimoxazolul 508
40.1.3. Sulfonele şi alte antileproase 510
40.1.4. Izoniazida, etambutolul şi alte chimioterapice antituberculoase .. 511
40.1.5. Amantadina, idoxuridina şi alte chimioterapice antivirotice 517

41. CHIMIOTERAPICELE ANTIPARAZITARE (ANTIPROTOZOARE, ANTIHELMINTICE) 519
41.1. Chimioterapicele antimalarice 519
41.1.1. Clorochina şi alţi derivaţi de 4-aminochinolină 520
41.1.2. Primachina şi alţi derivaţi de 8-aminochinolină 522
41.1.3. Proguanilul şi pirimetamina 522
41.1.4. Chinina şi mepacrina 523
41.2. Chimioterapicele active în amebiază, tricomoniază şi lambliază 525
41.3. Antihelminticele 528

Scanned with OKEN Scanner

Pag.
41.3.1. Antihelminticele active față de nematode 529
41.3.2. Antihelminticele active față de cestode 532

42. ANTISEPTICELE ȘI DEZINFECTANTELE 534
42.1. Antisepticele urinare și intestinale 535
42.1.1. Nitrofuranii 535
42.1.2. Acidul nalidixic și alte chinolone 537
42.1.3. Hidroxichinolinele halogenate (halochine) 538
42.1.4. Metenamina 538
42.2. Dezinfectantele pentru piele, plăgi, excrete și obiecte 539
42.2.1. Fenolii și compușii înrudiți 539
42.2.2. Aldehidele 540
42.2.3. Alcoolii 540
42.2.4. Acizii 540
42.2.5. Halogenii și compușii halogenați 541
42.2.6. Substanțele oxidante 542
42.2.7. Săpunurile și detergenții sintetici 542
42.2.8. Coloranții 543
42.2.9. Metalele grele 543

43. MANUALE ȘI TRATATE DE FARMACOLOGIE, SAU ÎNRUDITE, FOLOSITE PENTRU INFORMARE GENERALĂ 546

44. INDEX ALFABETIC

Scanned with OKEN Scanner

1. PROBLEME GENERALE DE FARMACOCINETICĂ

Între medicament şi organism au loc interacţiuni complexe. Succesiunea fenomenelor care urmează administrării unui medicament poate fi cuprinsă în 3 faze:

— *Faza farmaceutică* include dezintegrarea formei farmaceutice şi dizolvarea substanţei active, procese care fac medicamentul apt pentru absorbţie. Ea determină aşa-numita *disponibilitate farmaceutică*, al cărei profil este definit prin relaţia timp-concentraţie la locul de absorbţie.

— *Faza farmacocinetică* cuprinde absorbţia, distribuirea, metabolizarea şi eliminarea medicamentului, determinînd *disponibilitatea biologică* a acestuia. Relaţiile timp-concentraţie în plasmă şi în ţesutul ţintă (la locul de acţiune) definesc profilul disponibilităţii biologice.

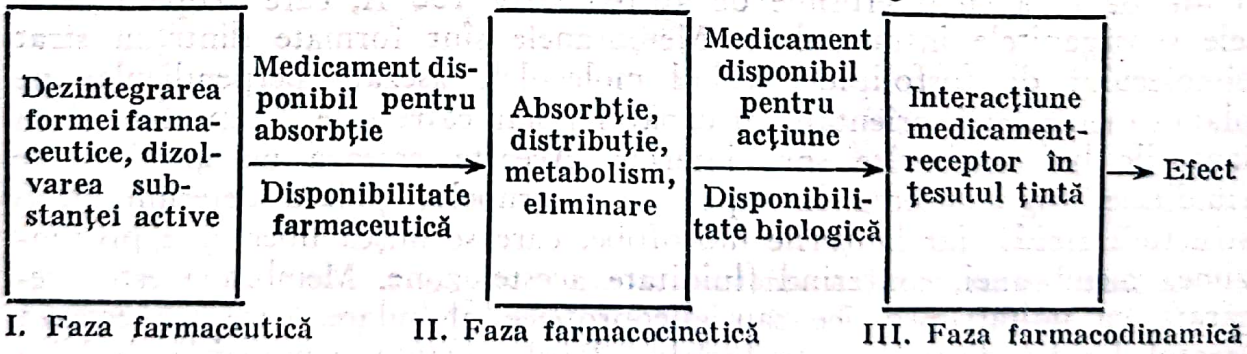


Fig. 1. Fenomenele care urmează administrării unui medicament (după Ariëns E. J. — Clin. Pharmacol. Ther., 1974, *16*, 1—2, 516)

— *Faza farmacodinamică* constă în interacţiunea medicamentului cu materia vie, în ţesutul ţintă, avînd drept urmare *efectul farmacologic* caracteristic.

Scanned with OKEN Scanner

Cunoaşterea profilului farmacocinetic, a parametrilor mişcării şi transformării medicamentelor în organism, a relaţiilor dintre concentraţia plasmatică (eventual concentraţia tisulară) şi efect, permite selecţionarea raţională a căii celei mai potrivite de administrare, a regimului optim de dozare, avînd implicaţii practice directe. De asemenea, cunoştinţele de farmacocinetică lărgesc considerabil sfera cunoaşterii ştiinţifice a medicamentelor şi ameliorează prospecţiunea noilor substanţe, ţinînd seama de relaţiile dintre structură (proprietăţile fizice şi chimice), proprietăţile farmacocinetice şi proprietăţile farmacodinamice.

Dispoziţia farmacocinetică depinde, pe de o parte, de proprietăţile fizice şi chimice ale medicamentelor, iar pe de altă parte de procesele biochimice şi fiziologice, care intervin în condiţiile invadării organismului de către substanţe străine de acesta. În cazul absorbţiei, distribuirii şi eliminării (care obişnuit se face predominant renal) au loc mai ales fenomene de ordin fizico-chimic, centrate pe procesele de transport şi determinate de graniţele de permeabilitate şi de caracteristicile moleculei medicamentoase. În cazul metabolizării, fenomenele sînt predominant de ordin biochimic. Există relaţii reciproce între procesele de transport şi fenomenele de biotransformare.

1.1. ABSORBŢIA, DISTRIBUIREA ŞI ELIMINAREA MEDICAMENTELOR

Organismele superioare sînt alcătuite dintr-un sistem multicompartimental, care separă prin membrane locurile în care medicamentele circulă, acţionează şi se transformă. De aceea traversarea membranelor este un fenomen cheie pentru întregul ciclu farmacocinetic.

Structura biologică membranară fundamentală este reprezentată de o limită de fază cu o grosime de aproximativ 100 Å, care acoperă celulele şi organitele intracelulare. Membranele sînt formate dintr-un strat bimolecular de fosfolipide, avînd moleculele aşezate perpendicular pe planul membranei, orientate cu capătul polar către cele 2 suprafeţe şi cu lanţurile hidrocarburice spre interior. Aceasta creează un gradient de fluiditate, îngrămădirea la suprafeţe a grupelor polare determinînd o structură rigidă, iar lanţurile hidrofobe, care se mişcă liber spre profunzimea membranei, conferind fluiditate acestei zone. Membrana este presărată cu unităţi proteice sau glicoproteice globulare, care traversează stratul lipidic dintr-o parte în alta. Predominanţa compoziţiei lipidice este determinantă pentru proprietăţile fizico-chimice ale membranelor vii. Structurile proteice globulare, care o traversează, pot servi ca transportori, deschid sau închid canale apoase prin modificări conformaţionale, pot exercita funcţia de transductori între acţionarea exterioară a unor structuri receptoare de către medicamente şi unele procese metabolice

Scanned with OKEN Scanner

intercelulare. Membranele celulare pot fi traversate de medicamente sau acţionate de acestea.

Traversarea membranelor se poate face prin *difuziune simplă.* În acest caz trecerea are caracter pasiv, fiind proporţională cu gradientul de concentraţie. Moleculele liposolubile difuzează liber prin structura lipidică, în funcţie de coeficientul de repartiţie grăsime-apă. Moleculele hidrosolubile şi ionii de dimensiuni mici pot traversa canalele apoase, dar cele de dimensiuni medii şi mari nu trec prin membrane, deoarece nu

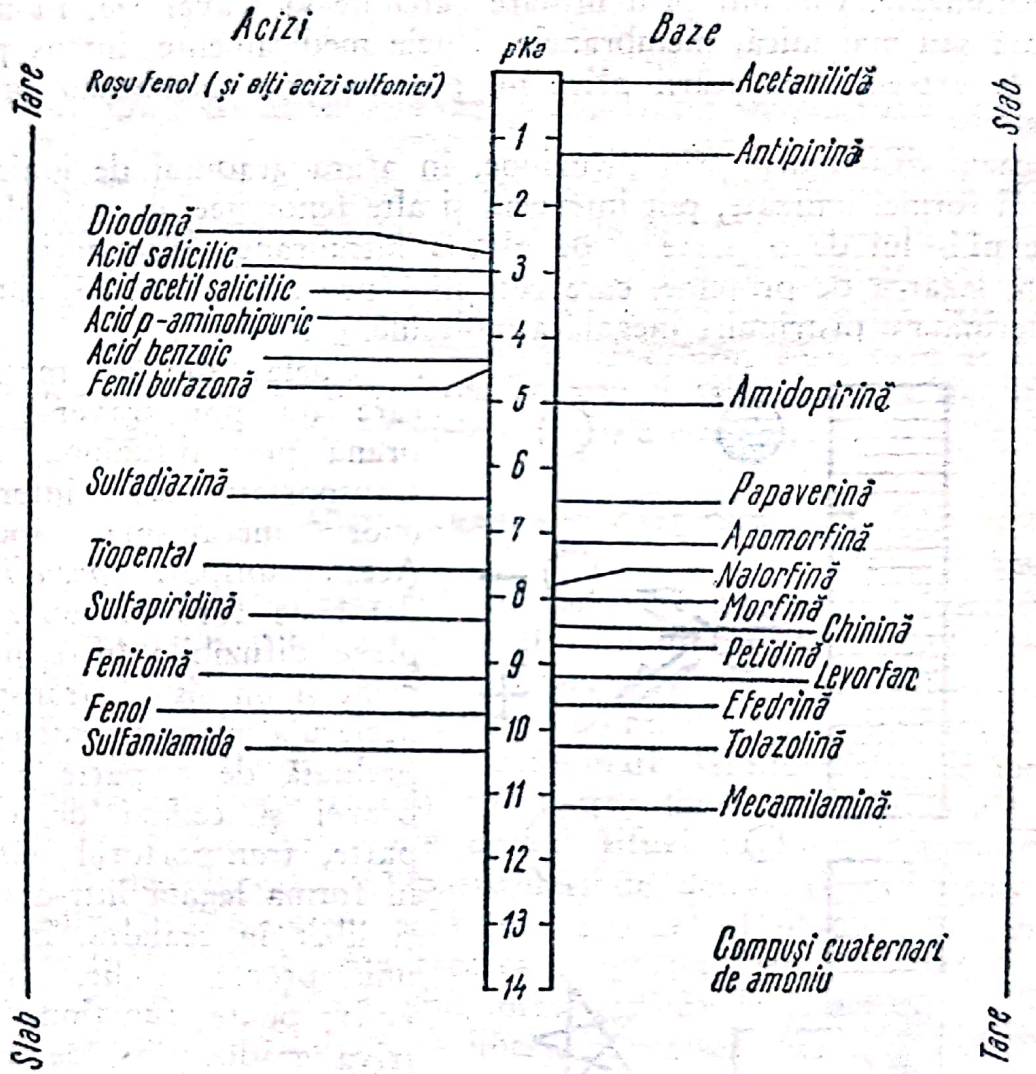


Fig. 2. Valorile pKa pentru cîteva substanţe acide şi bazice (după Brodie B.B. în Absorbtion and Distribution of Drugs, Binns T.B. (red.), p. 16—48, Williams-Wilkins, Baltimore, 1964).

pot difuza prin stratul lipidic avînd diametrul prea mare pentru a trece prin porii apoşi (al căror diametru este de cca 10 Å).

Multe medicamente sînt acizi şi baze slabe. Forma lor ionizată cuprinde o atmosferă de dipoli de apă în jurul sarcinii electrice, fiind hidro-

Scanned with OKEN Scanner

solubilă, dar lipofobă, ceea ce împiedică difuzarea prin mediul lipidic membranar. Forma neionizată are de obicei un coeficient de repartiţie lipide — apă de valoare mare şi trece prin membrane. Deoarece proporţia formelor ionizată şi neionizată depinde de valorile pKa (logaritmul negativ al constantei de disociaţie, proprie substanţei respective) şi de pH-ul mediului de dizolvare, aceşti parametri determină capacitatea de a traversa membranele. Majoritatea medicamentelor avînd valori ale pKa cuprinse între 3 şi 11, sînt, la pH-ul fiziologic, în parte ionizate, în parte neionizate. Ele sînt prin urmare capabile să traverseze, în măsură mai mare sau mai mică, membranele. Unele medicamente, intens polare, situate la extremitatea scării pKa, nu pot traversa membrana prin difuziune.

În cazul distribuirii prin difuziune, în afara gradului de ionizare şi a sarcinii formei ionizate, pot interveni şi alte fenomnee, ca valorile diferite ale pH-ului de o parte şi de alta a membranei, distribuţia de tip Donnan, legarea de proteine, care complică procesul difuziunii simple şi pot determina o distribuire inegală a moleculelor ionizate.

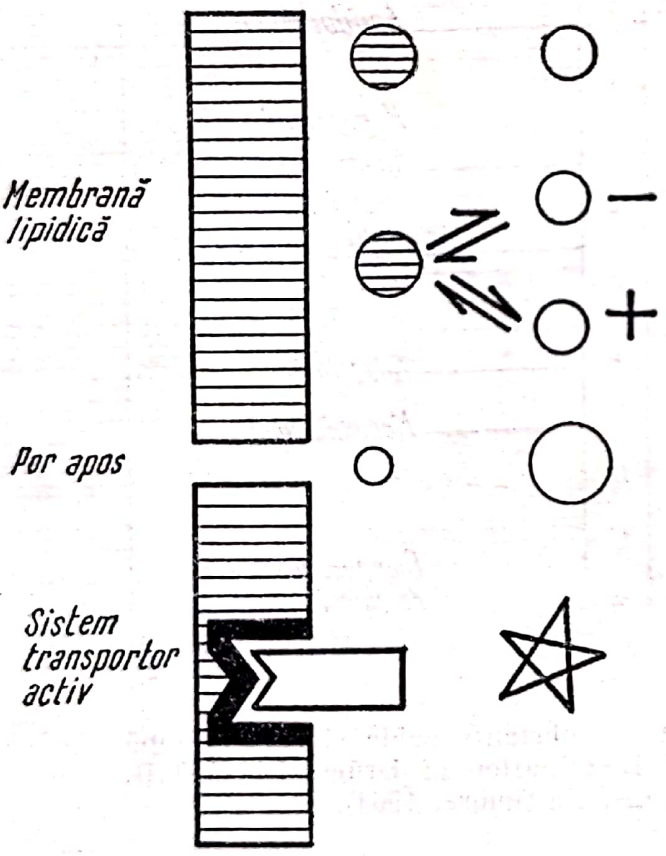


Fig. 3. Difuzarea şi transportul medicamentelor prin membrane; haşurat = fază lipidică sau molecule liposolubile; nehaşurat = fază apoasă sau molecule hidrosolubile (neliposolubile).

Unele dintre moleculele care nu pot traversa membrana prin difuziune, pot fi transportate prin intervenţia unor mecanisme specifice. Acest *transport specializat* se datoreşte formării unor complexe difuzibile între medicament şi un sistem transportor. Molecula medicamentoasă este preluată de o parte a membranei şi cedată de cealaltă parte, transportorul circulînd în forma legată într-o direcţie şi liber în cealaltă, în cadrul unui proces ciclic. Sistemul activ poate funcţiona împotriva gradienţilor de concentraţie sau de potenţial electric, necesitînd energie, ceea ce explică efectul blocant al unor toxice metabolice. Cînd transportul se face în sensul gradienţilor, el nu necesită consum de energie, purtînd numele de *difuziune facilitată.*

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul transportor este caracterizat printr-o înaltă specificitate sterică, are o capacitate limitată — maxim de transport — și poate fi inhibat competitiv de către compuși analogi cu moleculele transportate obișnuit.

O altă modalitate de transport activ, mai rar întîlnită în cazul medicamenteler, este *pinocitoza,* care constă în înglobarea de către celulă a picăturii ce conține substanța dizolvată. Picătura este înconjurată de o porțiune de membrană, formînd o veziculă, care apoi se detașează în citoplasmă.

1.1.1. CĂILE DE ADMINISTRARE ȘI ABSORBȚIA MEDICAMENTELOR

Medicamentele se pot administra pe cale *enterală* sau *digestivă* — oral (*per os*), perlingual, rectal —, pe cale *parenterală* — în injecții (intravascular, subcutanat, intramuscular etc.) sau percutanat, în inhalații, intravaginal etc. În rețeptură se folosesc — pentru a indica calea de administrare — termenii, parțial improprii, de *intern,* prin care se înțelege ingestia medicamentului în vederea absorbției sale mai ales din intestin, și *extern,* în cazul aplicării pe piele sau unele mucoase.

1.1.1.1. ADMINISTRAREA PE CALE DIGESTIVĂ

Calea orală, cea mai larg folosită pentru administrarea medicamentelor, are avantajul comodității și al posibilității de autoadministrare.

Absorbția medicamentelor ajunse în tubul digestiv se conformează legilor generale privind trecerea prin membrane, bariera mucoasei reprezentînd o suprapunere de unități membranare. Gradul redus de ionizare, coeficientul de repartiție grăsimi-apă mare, dimensiunile mici ale moleculelor substanțelor hidrosolubile, permit difuziunea prin membrane, respectiv absorbția digestivă. O particularitate derivă din diferența între pH-ul sucului gastric, intens acid (pH 1)și cel al plasmei, apropiat de neutralitate (pH 7,4). Aceasta face ca proporția formei ionizate, nedifuzibile, să difere în cele două medii: corespunzător, în condițiile echilibrării formei neionizate (care difuzează liber), cantitatea totală de medicament este diferită de o parte și de alta a barierei membranare. Așa se explică de ce acizii slabi (de exemplu salicilații, tiopentalul), care disociază puțin în mediu acid, se absorb în oarecare măsură din stomac, pe cînd bazele slabe, mult disociate, nu se pot absorbi. În cazul administrării sistemice de baze slabe, cantități relativ mari trec din circulație în conținutul gastric, simulînd un proces de secreție.

Locul principal de absorbție este intestinul, datorită suprafeței mari, vascularizării bogate, a pH-ului local relativ apropiat de neutralitate și prezenței unor sisteme solubilizante. Toate substanțele acide cu un pKa >3

Scanned with OKEN Scanner

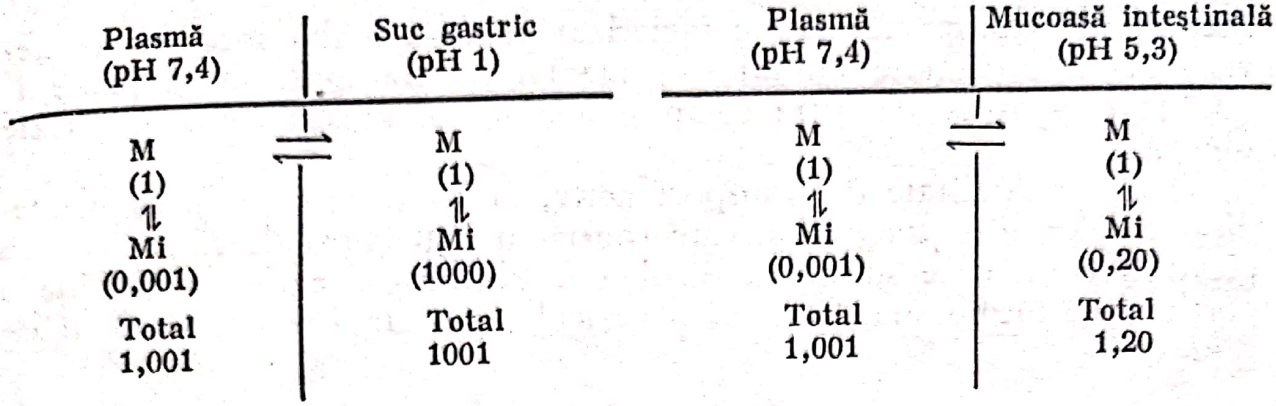


Fig. 4. Distribuirea aminonfenazonei, o bază relativ slabă (pKa 5), în plasmă, stomac şi intestin; M = medicament sub formă neionizată, Mi = medicament sub formă ionizată (schemă făcută după datele lui Brodie B.B. în Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation, Nodine J.H., Siegler R.E. (red.), p. 69—88, Year Book, Chicago, 1964).

şi bazice cu pKa<7,8 — în această grupă fiind cuprinse multe medicamente — se absorb bine, deoarece sînt în parte nedisociate la pH-ul de 6,6 al conţinutului intestinal şi de 5,3 de la suprafaţa mucoasei. Substanţele complet ionizate (de exemplu majoritatea compuşilor cuaternari de amoniu), ca şi moleculele neutre, insolubile în grăsimi (de exemplu sulfaguanidina), se absorb foarte puţin şi lent.

Pentru anumite molecule de tip fiziologic, sau pentru analogi ai acestora — ioni anorganici, aminoacizi, vitamine, baze purinice şi pirimidinice, zaharuri —, absorbţia se poate datori intervenţiei unor mecanisme transportoare specializate. Urme de macromolecule pot trece din tubul digestiv spre sînge prin pinocitoză sau fagocitoză macrofagică.

Absorbţia gastrointestinală poate fi influenţată de mulţi factori. Dintre aceştia, intervine în primul rînd capacitatea de dizolvare în sucurile digestive, substanţele insolubile fiind neabsorbabile. În general medicamentele acide sînt mai solubile în mediu alcalin, iar cele bazice în mediu acid, ceea ce explică de ce, de exemplu, acidul acetilsalicilic se absoarbe mai bine din soluţii tamponate neutre sau alcaline şi la bolnavii cu anaclorhidrie, deşi teoretic pH-ul alcalin îi scade proporţia formei neionizate, absorbabile. Multe medicamente greu solubile se dizolvă datorită formării de complexe solubile sau datorită intervenţiei sărurilor biliare tensioactive.

Timpul de golire a stomacului modifică procesul de absorbţie, deoarece acesta are loc predominant în intestin. Golirea lentă este dezavantajoasă clinic atunci cînd este dorită o acţiune rapidă sau cînd epurarea medicamentului în organism se face atît de repede încît, în condiţiile trecerii lente în intestin, nu pot fi realizate concentraţii active. Pentru unele preparate care sînt parţial inactivate în stomac — l-dopa, metil-

digoxina, penicilina G — întîrzierea golirii diminuează cantitatea de substanţă activă la dispoziţia absorbţiei.

Tranzitul intestinal rapid micşorează timpul pentru dizolvare şi absorbţie, ceea ce face ca unele preparate de digoxină sau riboflavina să fie absorbite mai puţin în această situaţie. În sindromul de malabsorbţie intestinală absorbţia fierului, acidului folic, cianocobalaminei, penicilinei, cortizonilor, digoxinei este semnificativ scăzută.

Medicamentele se absorb de obicei mai lent atunci cînd sînt administrate pe mîncate, datorită golirii mai lente a stomacului, ca şi efectului de diluţie al alimentelor. Uneori substanţa activă se adsoarbe sau formează complexe neabsorbabile cu anumiţi factori alimentari, fapt ce explică, de exemplu, diminuarea absorbţiei tetraciclinei administrate pe stomacul plin. Din aceste motive, se recomandă în general ca administrarea medicamentelor să se facă pe nemîncate (cu excepţia substanţelor iritante). În cazuri rare absorbţia este crescută prin alimente — riboflavina se absoarbe mai bine pe mîncate, iar griseofulvina cînd este însoţită de alimente grase.

Trecerea prin ficat a substanţelor absorbite din intestin poate influenţa considerabil efectul farmacologic, ţinînd seama de procesul de inactivare prin biotransformare, care are loc la nivelul acestui organ. Clorpromazina, de exemplu, realizează concentraţii sanguine de 3 ori mai mici cînd este administrată oral decît atunci cînd este injectată, iar lidocaina este practic total inactivată la primul pasaj hepatic, fiind ineficace pe cale orală.

Administrarea concomitentă a două sau mai multe medicamente poate interfera absorbţia prin modificarea pH-ului şi a ionizării, prin formarea de complexe sau chelaţi, prin modificarea tranzitului gastrointestinal, prin inhibarea unor mecanisme transportoare active, prin modificarea procesului de metabolizare în mucoasă sau de către flora intestinală, sau prin lezarea mucoasei. Exemple importante pentru clinică sînt diminuarea absorbţiei izoniazidei şi rifampicinei de către p-aminosalicilat, a tetraciclinelor de către preparatele de calciu, magneziu, aluminiu şi fier, a tiroxinei şi anticoagulantelor cumarinice de către colestiramină.

Prezentarea medicamentului, forma farmaceutică, reprezintă alţi factori importanţi pentru absorbţia substanţelor active, determinînd disponibilitatea farmaceutică. Dimensiunile mici ale particulelor, respectiv suprafaţa lor mare, favorizează dizolvarea şi absorbţia, mai ales în cazul substanţelor greu solubile — de exemplu forma micronizată de griseofulvină se absoarbe de 2 ori mai mult, iar cea de spironolactonă, de 20 de ori. Unele medicamente se absorb mai bine ca material amorf decît în formă cristalină — de exemplu novobiocina. În caz de polimorfism, absorbţia unor substanţe poate fi optimală pentru o anumită formă cristalină — de exemplu în cazul cloramfenicolului palmitat. Disponibilita-

Scanned with OKEN Scanner

tea poate fi diferită pentru diverse forme farmaceutice, în funcţie de viteza de dezintegrare şi mai ales de dizolvarea substanţei active. Diferenţe mari au fost semnalate între diferitele preparate ale aceluiaşi medicament, pentru producători deosebiţi şi chiar între loturile aceluiaşi producător — de exemplu în cazul digoxinei, anticogulantelor, antibioticelor, fenitoinei,

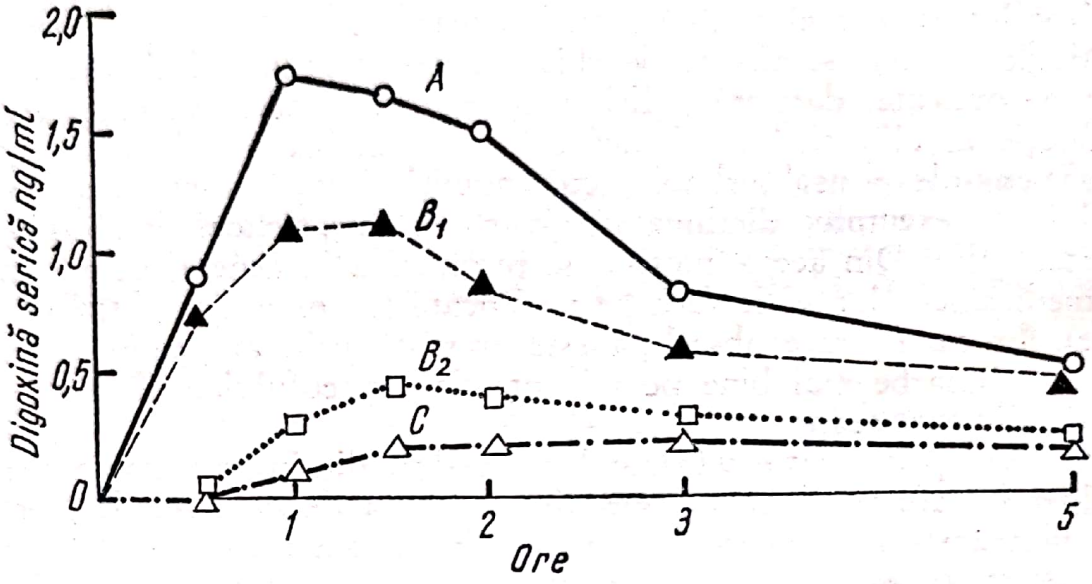


Fig. 5. Nivelele medii ale digoxinei serice, timp de 5 ore de la administrarea a 4 preparate de digoxină (A, B_1, B_2, C) la cîte 4 voluntari (după Lindenbaum J., Mellow M. H., Blackstone M.O., Butler V. P. — N. Engl. J. Med., 1974, *285*, 1 344).

sulfamidelor antidiabetice. De aceea actualmente se efectuează probe *in vitro* urmărind capacitatea de dezintegrare a comprimatelor şi capsulelor şi măsura în care se dizolvă substanţa conţinută; deoarece nu există întotdeauna o bună corespondenţă cu situaţia *in vivo*, este necesară şi corelarea dozei administrate oral cu concentraţia sanguină obţinută.

Formele farmaceutice *enterosolubile*, rezistente la acţiunea sucului gastric, eliberează medicamentul în intestin. Această formă de administrare a medicamentelor are drept scop protejarea mucoasei stomacului de acţiunea iritantă, protejarea medicamentului de inactivarea de către sucul gastric, şi/sau localizarea acţiunii la intestin. Dezavantajul acestor forme este legat de diferenţele mari în golirea stomacului — de la cîteva minute la 12 ore — ceea ce determină variaţii foarte mari în viteza de absorbţie.

Formele farmaceutice *retard* eliberează lent compusul activ, absorbţia fiind prelungită şi durata efectului crescută. Există însă variaţii mari ale vitezei de absorbţie şi proporţiei de medicament absorbit, în funcţie de dimensiunea preparatului, de proprietăţile matricei inerte, de concentra-

Scanned with OKEN Scanner

ţia medicamentului şi hidrosolubilitatea sa, ca şi de viteza tranzitului intestinal. Aceasta explică lipsa eficacităţii sau apariţia unor efecte toxice, după cum absorbţia este insuficientă sau excesivă. De aceea preparatele retardate, pentru administrare orală, trebuie justificate de necesităţi reale şi nu de simpla comoditate a bolnavului sau de considerente comerciale.

Administrarea perlinguală este caracterizată prin absorbţia rapidă (datorită vascularizării bogate a mucoasei orale) şi trecerea directă în circulaţia generală, cu scurtcircuitarea ficatului. Această cale este folosită limitat, exemplul cel mai cunoscut fiind cel al administrării perlinguale a nitroglicerinei, substanţă liposolubilă folosită în tratamentul crizei anginoase.

Administarea rectală, prin supozitoare sau clisme medicamentoase, urmăreşte efecte locale sau efecte generale. Absorbţia este relativ lentă. Ficatul este în parte evitat, deoarece venele hemoroidale inferioară şi mijlocie nu drenează în circulaţia portală. Calea rectală se recomandă — pentru efectele sistemice — atunci cînd administrarea orală nu este posibilă (tulburări gastrointestinale, acţiune iritantă gastrică puternică, inactivarea medicamentului de sucurile digestive).

1.1.1.2. INJECTAREA

Medicamentele injectate **subcutanat** sau **intramuscular** difuzează local, apoi trec în sînge, moleculele mici (greutate moleculară sub 3 000) fiind preluate direct de capilare, cele mai voluminoase (peste 20 000), trecînd de la început în limfatice. Valoarea absorbţiei depinde în primul rînd de fluxul sanguin (care este mai bogat pentru muşchi decît pentru ţesutul subcutanat). Alţi factori care influenţează absorbţia sînt ionizarea şi liposolubilitatea medicamentului, ca şi volumul şi concentraţia soluţiei. Soluţiile apoase se absorb de obicei în 10—30 minute, dacă sînt injectate intramuscular şi ceva mai lent, dacă sînt injectate sub piele. Masajul local, căldura, substanţele vasodilatatoare grăbesc absorbţia, în timp ce imobilizarea membrului (la nivelul căruia s-a făcut injecţia), răcirea locală, aplicarea unui garou proximal, vasoconstrictoarele o întîrzie. Intramuscular pot fi introduse cantităţi relativ mari de soluţie. Matricea conjunctivă subcutanată limitează difuzarea laterală în cazul injectării unui volum mare de soluţie sub piele; asocierea hialuronidazei, care desface mucopolizaharidele ţesutului conjunctiv, uşurează difuzarea şi grăbeşte absorbţia.

Injectarea intramusculară de soluţii uleioase sau de suspensii realizează depozite locale, medicamentul dizolvîndu-se în lichidul extracelular şi trecînd în sînge lent, timp îndelungat. De asemenea medicamentele încorporate în pelete, introduse subcutanat, realizează *forme de depozit* sau *retard.*

Scanned with OKEN Scanner

Injecţiile sînt relativ dureroase mai cu seamă cînd se fac subcutanat (unde inervaţia senzitivă este mai bogată). Nu pot fi injectate intramuscular, şi mai ales subcutanat, substanţe sau soluţii prea iritante (hipotone, hipertone, intens acide sau alcaline), deoarece sînt foarte dureroase şi pot provoca necroză locală sau abcese sterile.

Medicamentele pot fi introduse direct în circulaţie prin injectarea intravenoasă, aceasta fiind modalitatea cea mai rapidă de pătrundere a medicamentelor în organism, avantaj important în cazul în care se urmăreşte un efect rapid. Cantitatea ajunsă în circulaţie poate fi controlată riguros. La nevoie, prin perfuzare continuă, se poate asigura un nivel sanguin constant. Perfuzia permite, de asemenea, introducerea de cantităţi mari de lichid în circulaţie. Calea intravenoasă este avantajoasă atunci cînd medicamentul nu se absoarbe, este distrus, sau este prea iritant în condiţiile folosirii altor modalităţi de administrare. Există însă şi dezavantaje, uneori importante. Injectarea prea rapidă poate provoca reacţii adverse datorită invadării bruşte a inimii, a chemoreceptorilor aortici şi sinocarotidieni de concentraţii mari de medicament, fapt pentru care se recomandă ca introducerea în circulaţie să se facă lent — în cele puţin 1 minut — timp necesar unui circuit complet al sîngelui. Alte accidente posibile sînt reacţiile anafilactice foarte grave, emboliile (provocate de suspensii sau emulsii, care nu trebuie injectate intravenos), reacţiile hemolitice, frisonul şi reacţiile febrile (prin prezenţa în soluţie de lipozaharide bacteriene pirogene). Cantităţile excesive de lichid pot creşte presiunea arterială şi declanşa o insuficienţă cardiovasculară. Substanţele iritante provoacă uneori tromboflebita venei injectate.

Injectarea intraarterială este rezervată pentru arteriografii, introducerea regională a unor substanţe citotoxice (de exemplu chimioterapice anticanceroase) sau alte situaţii de excepţie.

1.1.1.3. ADMINISTRAREA PRIN INHALARE

Gazele ajung în plămîni prin inhalare. În acest mod se administrează anestezicele generale (lichide volatile sau gaze). Aceste substanţe au moleculele de dimensiuni mici şi coeficient mare de repartiţie grăsimi-apă, trecînd cu uşurinţă prin bariera membranară alveolocapilară, care este subţire şi cu suprafaţă mare. Echilibrarea concentraţiilor alveolară şi sanguină se face practic instantaneu, absorbţia fiind masivă.

Aerosolii se administrează de asemenea în inhalaţii. Depunerea particulelor lichide sau solide la diferite niveluri ale tractului respirator este în funcţie de dimensiunile particulelor. Particulele mai mari de 10μ rămîn practic în totalitate pe mucoasa nazală, cele între 5 μ şi 2 μ sînt reţinute în proporţie de 50%, respectiv 20% în nas. Particulele mai mici pătrund profund, dincolo de bronhiolele pulmonare, dar reţinerea lor aici

Scanned with OKEN Scanner

este relativ redusă. În general se apreciază că pentru interesarea eficace a bronhiolelor şi a canalelor alveolare este necesar ca aerosolii să cuprindă particule cu diametru sub 1μ. Oprirea voluntară a respiraţiei după inhalare favorizează depunerea pe pereţii bronhioloalveolari. Substanţa activă, conţinută în particulele mici care ajung la alveole, se poate dizolva şi absorbi în proporţie mare, provocînd efecte generale, uneori chiar fenomene toxice sistemice (de exemplu în cazul aerosolilor cu izoprenalină.

1.1.1.4. CALEA CUTANATĂ

În vederea realizării unor efecte locale, medicamentele pot fi aplicate direct pe piele. Ele pot fi încorporate în unguente, care aderă şi favorizează difuziunea. Absorbţia este de obicei slabă, din cauza barierei reprezentate de celulele cheratinice ale stratului cornos. Substanţele liposolubile pătrund lent, iar ionii şi moleculele polare hidrosolubile nu pot traversa pielea; ţinînd cont de aceste considerente, cînd urmărim o acţiune la nivelul straturilor profunde ale epidermului sau ale dermului este necesară obişnuit administrarea sistemică.

Pielea lezată permite absorbţia unei cantităţi mari de medicament; cortizonii, de exemplu, aplicaţi pe suprafeţe mari lezate pot provoca efecte sistemice. Substanţele foarte liposolubile — de exemplu insecticidele organofosforice, nicotina, tetraclorura de carbon, unele substanţe folosite în industrie — absorbite prin piele, pot fi cauză de fenomene toxice.

1.1.2. DISTRIBUIREA MEDICAMENTELOR IN ORGANISM

O dată ajuns în sînge, medicamentul este distribuit în organism conform capacităţii de a traversa membranele şi în funcţie de interacţiunea cu constituenţii materiei vii.

Distribuţia se poate face după un model mono-, bi- sau tricompartimental. *Modelul monocompartimental* deschis presupune distribuirea instantanee a medicamentului, pătruns în organism, în întreg spaţiul la dispoziţie. Acest model este util mai ales pentru descrierea cineticii concentraţiei plasmatice sau urinare după administrarea orală sau intramusculară. În cazul injectării intravenoase şi a determinării frecvente a concentraţiei plasmatice, este necesar un model mai complex pentru a descrie cinetica majorităţii medicamentelor. Conform *modelului bicompartimental* deschis, substanţa injectată intravenos se distribuie instantaneu şi omogen într-un prim compartiment, central, reprezentat de sînge şi de alte lichide şi ţesuturi uşor accesibile — lichidul extracelular, organele cu vascularizaţie bogată ca ficatul şi rinichiul. În continuare are loc distribuirea mai lentă într-un al doilea copartiment, periferic, care cuprinde

Scanned with OKEN Scanner

restul spaţiului disponibil — organe şi ţesuturi cu irigaţie săracă, de felul muşchilor sau ţesutul adipos. Se presupune că eliminarea se face din compartimentul central. Un model mai complex, cel *tricompartimental*, constă dintr-un compartiment central, în comunicare cu două compartimente periferice, cu accesibilitate diferită pentru medicament.

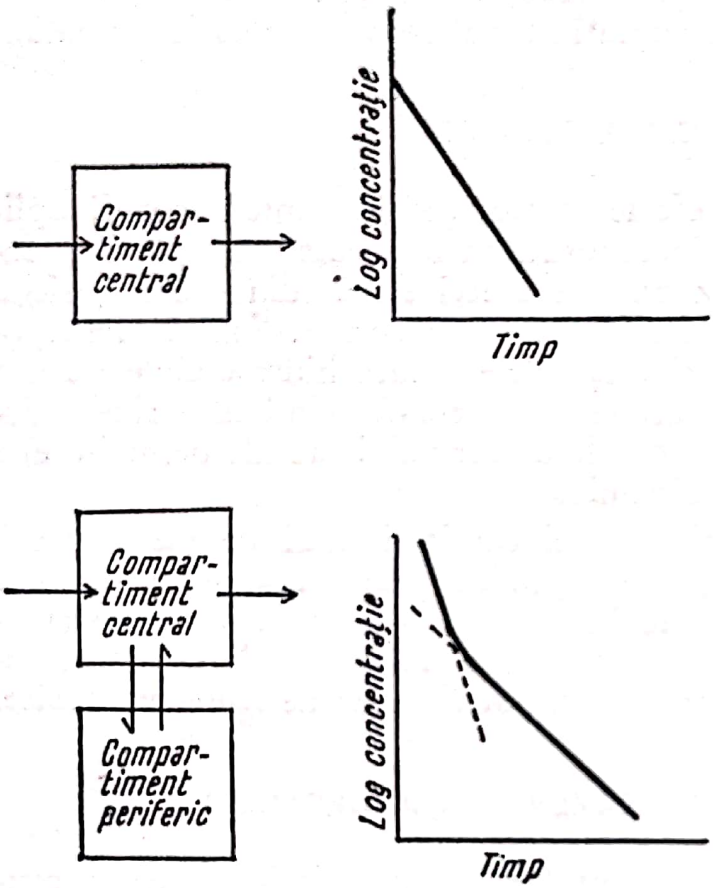


Fig. 6. Reprezentarea schematică a modelelor monocompartimental (sus) şi bicompartimental (jos); la dreapta concentraţia plasmatică în funcţie de timp, pentru cele două modele farmacocinetice.

După un timp de la administrare, în aşa-numita *fază beta*, se realizează un echilibru al concentraţiei în diferitele compartimente, care corespunde unei pierderi paralele de medicament din acestea. *Echilibrul aparent de distribuţie* între plasmă şi compartimentul care cuprinde farmacoreceptorii specifici, permite aproximarea concentraţiei active la locul de acţiune, cunoscînd concentraţia plasmatică.

1.1.2.1. VOLUMUL APARENT DE DISTRIBUŢIE

Volumul aparent de distribuţie este volumul total de lichid în care medicamentul s-a dizolvat, aşa cum rezultă din concentraţia sa în plasmă: $V_d = Q/c$, în care Q reprezintă cantitatea totală de medicament din organism (în mg), iar *c*, concentraţia plasmatică (mg la 1 l). Acest raport se determină prin injectarea intravenoasă a unei cantităţi cunoscute de substanţă (care reprezintă valoarea Q) şi stabilirea concentraţiei plasmatice într-o probă de sînge, recoltată după un timp care asigură distribuirea. Cînd valoarea raportului Q/c este de aproximativ 3, ceea ce corespunde celor 3 l de apă ai plasmei circulante (circa 4% din greutatea corporală) distribuţia s-a făcut în lichidul vascular. Valori în jurul a 12 l (17% din greutatea corporală) arată distribuirea extracelulară, iar valori în jurul a 41 l (58% din greutatea corporală) arată că distribuţia medicamentului s-a făcut în întregime în apă.

Scanned with OKEN Scanner

Volumul aparent de distribuţie se calculează în funcţie de concentraţia medicamentului într-un compartiment de referinţă — plasma — şi presupune existenţa unui singur compartiment, omogen. Legarea de proteinele plasmatice, interacţiunea cu proteinele şi acizii nucleici din ţesu-

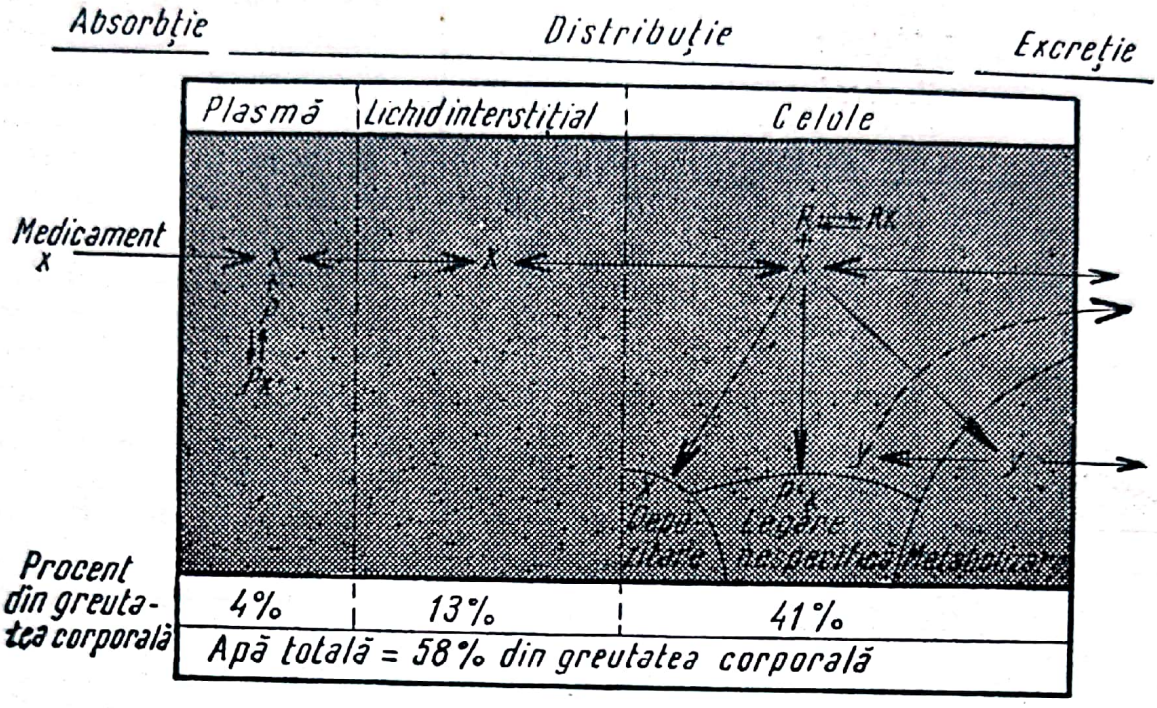


Fig. 7. Dispoziţia medicamentelor în organism;
X = medicament, P = proteine plasmatice, *P'* = loc de legare tisulară nespecifică, Y = metabolit, R = farmacoreceptor (după Goldstein A., Aronow L., Kalman S.J — Principles of Drug Action, fig. 2-1, p. 130, ed. a II-a, Wiley, New-York, 1974).

turi, sechestrarea în diverse sedii extravasculare (de exemplu în depozitele de grăsime) complică interpretarea, cifrele depăşind valorile compartimentelor lichidiene.

Volumul de distribuţie poate da oarecare indicaţii asupra cineticii epurării medicamentului din organism. Metabolizarea şi eliminarea interesează moleculele libere şi se fac în funcţie de concentraţia acestora, forma legată fiind exclusă de la aceste procese farmacocinetice. De aceea volumele mari de distribuţie corespund deseori cu o epurare lentă.

1.1.2.2. LEGAREA DE PROTEINELE PLASMATICE

O serie de medicamente se pot lega de proteinele plasmatice. Legarea se face în majoritate de albumină, de care se pot fixa atît anionii cît şi cationii, dar mai ales primii. Este probabil că porţiunea anionică a albuminei este legată predominant intern, lăsînd grupările cationice la dispoziţia procesului de legare a substanţelor anionice. Anumiţi compuşi, în general produşi naturali, se leagă specific de globulinele plasmatice

Scanned with OKEN Scanner

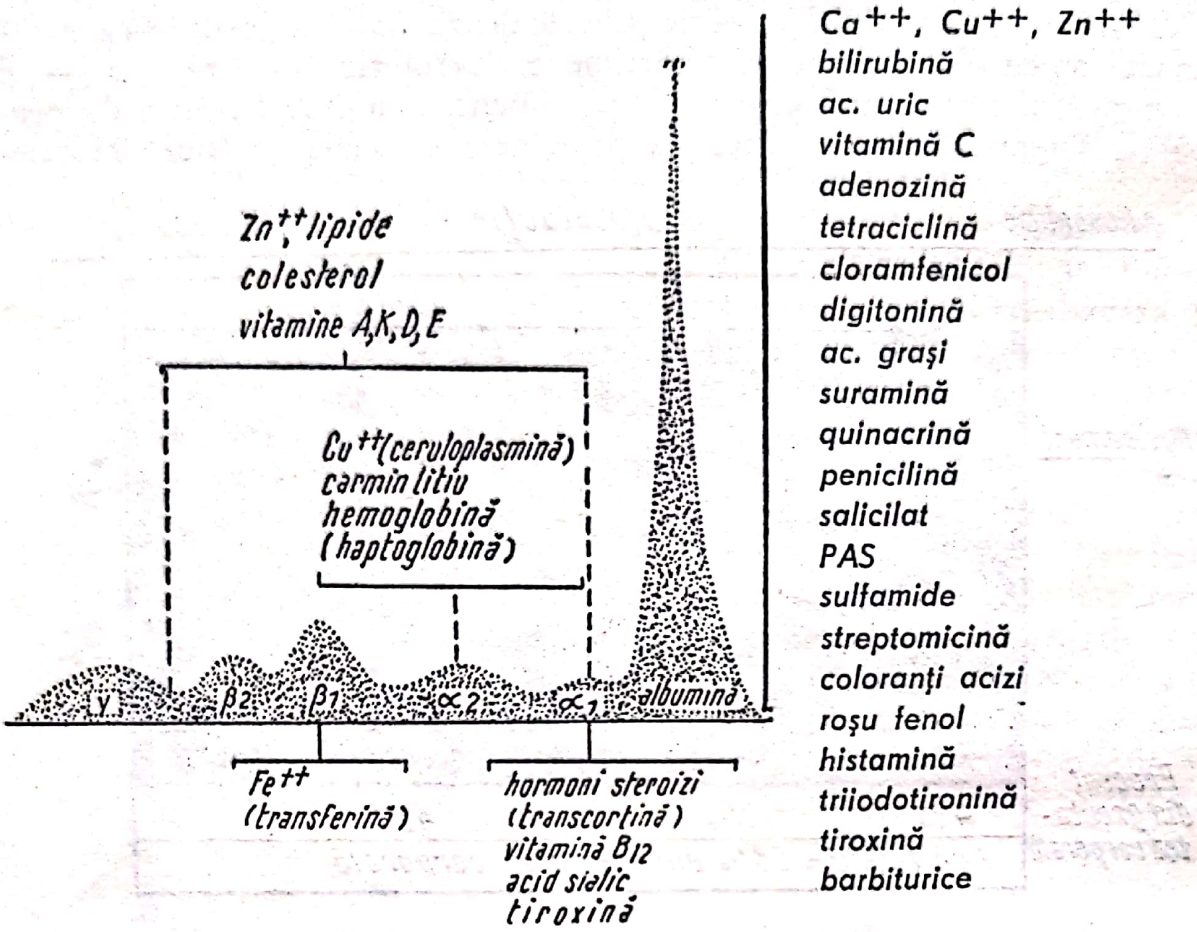


Fig. 8. Interacţiuni cu proteinele plasmatice (după Putnam F. W. şi Goldstein A. în The Proteins, vol. III, cap. 14, fig. 6, red. Neurath H., ed a II-a, Academic Press, New-York, 1965 şi Goldstein A., Aronow L., Kalman S., Principles of Drug Action, fig. 2-10, p. 159, ed. a II-a, Wiley, New-York, 1974).

— de exemplu tiroxina, fierul, vitaminele D, cianocobalamina, corticosteroizii, testosteronul, estrogenii, progestativele.

Pentru concentraţiile corespunzătoare dozelor terapeutice, unele medicamente sînt legate de proteinele plasmatice în proporţie mare (75—98%) — de exemplu fenilbutazona, dicumarolul, tolbutamida, fenitoina, chinina, tiopentalul; altele se leagă în proporţie medie (25—40%) — de exemplu acidul salicilic, pentobarbitalul, mecamilamina — sau mică (1—8%) — de exemplu barbitalul, guanetidina, antipirina şi sulfoguanidina.

Forma legată nu poate fi filtrată glomerular (dar poate fi secretată tubular), trece greu prin membrana capilară şi nu traversează membranele celulare prin difuziune (deşi în situaţii de excepţie poate fi transportată intracelular prin mecanisme active). De aceea medicamentul legat reprezintă un depozit, în echilibru permanent cu forma liberă, pe care o împrospătează pe măsura consumului.

Scanned with OKEN Scanner

Capacitatea de legare a proteinelor plasmatice este limitată, depăşirea acesteia ducînd la concentraţii mari de substanţă liberă, cu potenţial toxic. Capacitatea de legare variază cu vîrsta, fiind mai mică la nou-născut. S-au descris şi variaţii de ordin genetic ale afinităţii proteinelor pentru compuşi fiziologici (tiroxină) sau medicamente (barbiturice). Stările patologice însoţite de hipoproteinemie scad proporţia formei legate a medicamentului (sau a unor produşi fiziologici), crescînd activitatea acestora, respectiv riscul reacţiilor toxice. În uremie este diminuată capacitatea de legare de proteinele plasmatice a substanţelor organice acide — fenitoină, clofibrat, tiroxină, sulfamide —, concentraţia formei libere a acestor medicamente crescînd.

Substanţe diferite pot intra în competiţie pentru aceleaşi sedii de legare pe moleculele de albumină. În acest caz proporţia formei libere creşte. Mărirea corespunzătoare a concentraţiei tisulare este importantă numai dacă deplasarea de pe proteine a interesat medicamente care se leagă în proporţie de 90% sau mai mult — de exemplu anticoagulantele cumarinice, fenitoina sau tolbutamida. În acest caz efectul terapeutic creşte şi pot apare fenomene toxice (este necesară reducerea dozei). În condiţii cronice concentraţia medicamentului tinde să scadă, deoarece forma liberă este disponibilă pentru procesul de epurare. Dintre medicamentele capabile de a deplasa alte molecule de pe proteinele plasmatice, au importanţă clinică fenilbutazona, salicilaţii şi clofibratul. Asocierea fenilbutazonei anticoagulantelor cumarinice, de exemplu, poate fi cauză de accidente hemoragice (prin creşterea concentraţiei moleculelor libere de anticoagulant). Invers, folosirea cronică de asociaţii aspirină-fenilbutazonă sau aspirină-indometacină poate duce la diminuarea efectului antiinflamator (creşterea concentraţiei formei libere favorizînd epurarea).

1.1.2.3. TRECEREA MEDICAMENTELOR DIN SÎNGE ÎN ŢESUTURI

Soluţiile de medicamente injectate în sînge se diluează în întreg volumul circulant după aproximativ 1 minut.

Trecerea din capilare în ţesuturi este în funcţie de proprietăţile moleculelor: liposolubilitatea, dimensiunea şi starea de agregare. Moleculele liposolubile trec foarte repede, difuzînd prin întreaga suprafaţă reprezentată de membrana celulelor endoteliale. Moleculele hidrosolubile de dimensiuni mici şi medii (pînă la o greutate moleculară ceva mai mică de 60 000) traversează mediul apos din porii intercelulari, care au un diametru de aproape 60 Å şi o suprafaţă totală reprezentînd 2% din peretele capilar. Mişcarea substanţelor hidrosolubile cu molecule mici este grăbită de procesul de ultrafiltrare, determinat de presiunea hidrostatică mare la extremitatea arteriolară a capilarelor. Macromoleculele trec lent şi foarte limitat peretele capilar, fiind probabil transportate prin pinocitoză.

Scanned with OKEN Scanner

Distribuirea substanţelor medicamentoase către diferitele ţesuturi depinde de fluxul sanguin şi de masa tisulară. Pentru ţesuturile bogat perfuzate — rinichiul, ficatul, miocardul, creierul —, echilibrul între concentraţia sanguină şi cea tisulară se stabileşte repede (în cazul moleculelor care traversează bine capilarele). Ţesuturile cu masă mare, ca muşchii striaţi, viscerele, ţesutul adipos, şi cu o circulaţie mai săracă, sînt mai lent pătrunse, dar pot acumula o cantitate mai mare de medicament, atunci cînd coeficientul de repartiţie sînge/ţesut este în favoarea ultimului. În general, după administrarea cronică, concentraţia medicamentului în diversele compartimente apoase devine constantă. Pentru compartimentele reprezentate de conţinutul gastrointestinal, urină, bilă, repartizarea este influenţată şi de pH-ul local, ca şi de pKa-ul medicamnetelor.

Un alt factor important pentru distribuire este permeabilitatea capilară, care poate fi diferită pentru un ţesut sau altul. Capilarele glomerulare şi cele ale ficatului sînt foarte permeabile, în timp ce capilarele creierului, acoperite de celulele gliale — reprezentînd *bariera hematoencefalică* — sînt traversate mult mai greu de substanţele neliposolubile; compartimentul care cuprinde lichidul cefalorahidian este de asemenea înconjurat de o barieră lipofilă, posedînd în plus mecanisme transportoare active de eliminare a substanţelor intens ionizate (ca de exemplu compuşii *onium* cuaternari).

Placenta la termen, subţiată, are o permeabilitate crescută şi posedă sisteme transportoare, care uşurează trecerea medicamentelor de la mamă la făt. Particularităţile circulaţiei fetale (cele 2 jumătăţi ale inimii lucrează în paralel) fac însă ca echilibrul între ţesuturile fetale şi sîngele matern să se realizeze relativ lent.

Unele ţesuturi au proprietăţi speciale, care pot influenţa procesul de distribuţie a unor medicamente — de exemplu tetraciclinele se acumulează pentru timp îndelungat în oase, datorită probabil chelării calciului, iar fenotiazinele se pot acumula în anumite ţesuturi pigmentare (piele, retină). Compuşii liposolubili se depozitează în ţesutul adipos, după cum substanţele coloidale sînt preluate preferenţial de sistemul reticuloendotelial, iar metalele grele pot realiza chelaţi stabili la nivelul ţesutului osos. *Captarea şi depozitarea tisulară* reprezintă una din modalităţile de îndepărtare a medicamentelor de la locul lor de acţiune farmacodinamică.

Unele substanţe pătrund *intracelular* prin difuziune — moleculele liposolubile de toate mărimile, moleculele şi ionii hidrosolubili de dimensiuni mici —, mai rar prin transport activ. Traversarea membranei celulare se conformează legilor generale ale trecerii prin membrane. Există diferenţe în funcţie de ţesut, celulele hepatice parenchimatoase, de exemplu, fiind repede pătrunse de multe medicamente, atît prin difuziune cît şi prin intervenţia unui număr mare de sisteme transportoare.

Scanned with OKEN Scanner

1.1.3. ELIMINAREA MEDICAMENTELOR DIN ORGANISM

Epurarea medicamentelor se face prin biotransformare, prin preluare de către ţesuturi şi depozitare sub formă inactivă şi prin eliminare. Principalele organe care intervin în eliminare sînt rinichii, ficatul şi căile biliare, intestinul şi plămînii.

1.1.3.1. ELIMINAREA RENALĂ

În cele mai multe cazuri eliminarea medicamentelor se face prin rinichi, cu intervenţia, în proporţii diferite, a 3 procese: filtrare glomerulară, reabsorbţie tubulară şi secreţie tubulară.

Capilarele glomerulare sînt foarte permeabile, majoritatea medicamentelor (cu excepţia compuşilor macromoleculari) *filtrînd* din plasmă în urina primară prin flux hemodinamic. Valoarea filtrării depinde de concentraţia plasmatică a formei libere, moleculele legate de proteine neputînd traversa porii glomerulari.

Procesul de *reabsorbţie tubulară* constă în trecerea medicamentului din urina primară, prin epiteliul tubular, către interstiţiu şi sînge. Traversarea membranei celulelor tubulare se conformează legilor generale de trecere prin membrane: substanţele liposolubile difuzează cu repeziciune, moleculele polare şi ionii nu se reabsorb, rămînînd în urină. Procesul de metabolizare, crescînd polaritatea, favorizează eliminarea. Un factor important pentru reabsorbţia compuşilor disociabili este pH-ul urinii. În cazul substanţelor slab acide, cu un pKa în domeniul valorilor neutre, acidifierea urinii creşte proporţia formei neionizate, respectiv favorizează reabsorbţia tubulară, pe cînd alcalinizarea urinii, crescînd proporţia ionilor, diminuează reabsorbţia. Aşa se explică, de exemplu, utilitatea alcalinizării urinii prin administrarea de bicarbonat de sodiu în intoxicaţiile barbiturice, aceasta grăbind eliminarea toxicului. Bazele slabe se comportă invers, acidifierea urinii favorizînd eliminarea prin creşterea proporţiei formei ionizate — de exemplu, în cazul intoxicaţiei cu amfetamină scăderea pH-ului urinii grăbeşte eliminarea substanţei.

Unele medicamente sînt eliminate prin *secreţie tubulară*. Secreţia interesează atît forma liberă cît şi cea legată de proteinele plasmatice. Procesul este activ, presupunînd intervenţia unor mecanisme transportoare specializate, care funcţionează cu consum de energie şi au o limită de saturare — „maxim tubular". Există cel puţin 2 tipuri de sisteme transportoare, unul pentru anionii organici, altul pentru cationii organici. Substanţele de acelaşi tip pot intra în competiţie pentru mecanismul transportor — de exemplu probenecidul inhibă secreţia tubulară a penicilinei, crescîndu-i nivelul sanguin.

Scanned with OKEN Scanner

O serie de factori cantitativi caracterizează eliminarea renală. *Clearance*-ul unui medicament se defineşte ca volumul de plasmă epurat de medicament prin excreţia renală, în decurs de un minut. $Cl = V_u \cdot C_u/C_p$, în care Cl = *clearance*-ul renal, V_u = volumul de urină eliminat într-un minut, C_u = concentraţia urinară a medicamentului şi C_p = concentraţia plasmatică a medicamentului.

Cînd excreţia se face exclusiv prin filtrare glomerulară, corespunzînd cantităţii de plasmă filtrată pe unitatea de timp, valoarea *clearance*-ului este de 120—130 ml/min. (deci *clearance*-ul inulinei). Cînd la filtrare se adaugă o secreţie tubulară intensă, care interesează totalitatea medicamentului cuprins în plasma ce trece prin rinichi, valoarea *clearance*-ului va fi de 650 ml/min. (cît este fluxul plasmatic renal). Intervenţia reabsorbţiei tubulare micşorează aceste cifre.

Cu cît volumul de distribuţie a unui medicament în organism este mai mare, cu atît eliminarea se face mai lent. Fiecare substanţă se caracterizează printr-un ritm propriu, constant, de eliminare. *Constanta ritmului de eliminare* — k_e — este direct proporţională cu *clearance*-ul şi invers proporţională cu volumul aparent de distribuţie: $k_e = Cl/V_d$.

Deoarece scăderea cantităţii de medicament din organism este un proces care evoluează de obicei exponenţial, *timpul de înjumătăţire biologic*, adică timpul necesar scăderii cantităţii totale la jumătate (prin metabolizare şi eliminare), este dat de raportul $\ln^* 2/k_e$, respectiv $0{,}693/k_e$. În consecinţă, timpul de înjumătăţire a unui medicament care se elimină renal va fi dat de relaţia $t_{\frac{1}{2}} = 0{,}693 \cdot V_d/Cl$.

Corespunzător acestei formule, timpul de înjumătăţire al unui medicament excretat exclusiv prin filtrare glomerulară (Cl = 130 ml) este de 16 minute cînd distribuirea este limitată la plasmă (volum plasmatic = = 3 000 ml): $t_{\frac{1}{2}} = 0{,}693 \times 3\,000/130 = 16$. Timpul de înjumătăţire creşte la 64 minute pentru distribuirea în lichidul extracelular (12 000 ml) şi la 219 minute pentru distribuirea în apa totală din organism 41 000 ml). Dacă intervine şi reabsorbţia, la o valoare convenţională a *clearance*-ului de 30 ml/min. timpul de înjumătăţire va fi de 69 minute, 277 minute şi respectiv 947 minute pentru cele 3 volume de distribuţie posibile. În cazul epurării totale prin secreţie tubulară (Cl = 650 ml), timpul de înjumătăţire va fi de 3 minute, 13 minute sau 44 minute, respectiv pentru distribuirea plasmatică, extracelulară sau în apa totală.

Starea funcţională a rinichiului poate influenţa considerabil procesul de eliminare a medicamentelor. În cazul substanţelor eliminate practic în întregime de către rinichi, timpul de înjumătăţire creşte lent, o dată cu scăderea *clearance*-ului creatininei (Cl_{cr}) pînă la valoarea cri-

* ln = logaritm natural.

Scanned with OKEN Scanner

tică de 10—20 ml/min. Sub această valoare timpul de înjumătăţire scade marcat. Pentru medicamentele epurate în majoritate prin mecanisme extrarenale, timpul de înjumătăţire rămîne neschimbat la diminuarea *clearance*-ului creatininei. Medicamentele epurate în parte prin eliminare renală, în parte prin mecanisme extrarenale, se comportă intermediar.

Există o relaţie matematică care descrie viteza de eliminare a medicamentului ca o funcţie liniară a *clearance*-ului creatininei: $k = k_{nr} + \alpha \cdot Cl_{cr}$, în care k = constanta ritmului de epurare generală, k_{nr} = constanta ritmului eliminării extrarenale şi α = factorul de proporţionalitate care leagă ritmul eliminării renale cu *clearance*-ul creatininei. Dacă k este înlocuit cu $0{,}693/t\frac{1}{2}$ atunci $t\frac{1}{2} = \frac{0{,}693}{k_{nr} + \alpha \cdot Cl_{cr}}$ Constanta ritmului de epurare individuală a unui medicament la bolnavii cu insuficienţă renală poate fi determinată grafic cu ajutorul unei nomograme, ceea ce permite ajustarea dozelor în funcţie de această situaţie.

1.1.3.2. ALTE CĂI DE ELIMINARE

Unele medicamente se elimină in proporţie mare pe *cale biliară*, realizînd concentraţii în bilă de peste 50 de ori mai mari decît cele din plasmă. Trecerea prin epiteliul biliar se face prin intervenţia unor mecanisme transportoare active, care funcţionează împotriva gradientului de concentraţie şi au un maxim de transport. Există 3 sisteme transportoare: unul pentru acizi organici (PAH, BSP, penicilină, clorotiazidă), altul pentru baze (o serie de ioni cuaternari de amoniu), un al treilea pentru substanţe neionice (glicozide tonicardiace). Medicamentele vehiculate de fiecare dintre aceste sisteme pot intra în competiţie pentru mecanismul transportor. În general, compuşii secretaţi biliar au greutate moleculară mai mare de 300, prezintă grupe polare şi un anumit echilibru între proprietăţile hidrofile şi lipofile; glucoronoconjugarea favorizează transportul.

Modificările în procesul de formare şi eliminare a bilei pot influenţa durata şi intensitatea de acţiune a medicamentelor care se elimină pe această cale. De exemplu toxicitatea strofantinelor este crescută în caz de obstrucţie biliară.

Substanţele ajunse în intestin prin bilă se pot reabsorbi, intrînd în *ciclul enterohepatic*. Repetarea procesului de secreţie biliară şi reabsorbţie intestinală explică durata lungă de acţiune a unor medicamente; este cazul unor glicozide tonicardiace, care intră în ciclul enterohepatic în proporţie de pînă la 20%.

Alte modalităţi de eliminare, mai puţin importante, sînt eliminarea prin *lichidele intestinale, salivă, sudoare, lacrimi, gazele expirate, lapte*.

Scanned with OKEN Scanner

Eliminarea pulmonară este predominantă pentru gazele anestezice. Medicamentele ajunse în lapte pot avea efecte asupra sugarului, un exemplu fiind cel al purgativelor antrachinonice.

1.2. BIOTRANSFORMAREA MEDICAMENTELOR

Multe medicamente suferă în organism transformări metabolice, care se desfăşoară după un anumit model, în una sau două faze.

Într-o primă fază se produc procese de oxidare, reducere şi/sau hidroliză, cu formarea sau demascarea de grupări care, de regulă, cresc

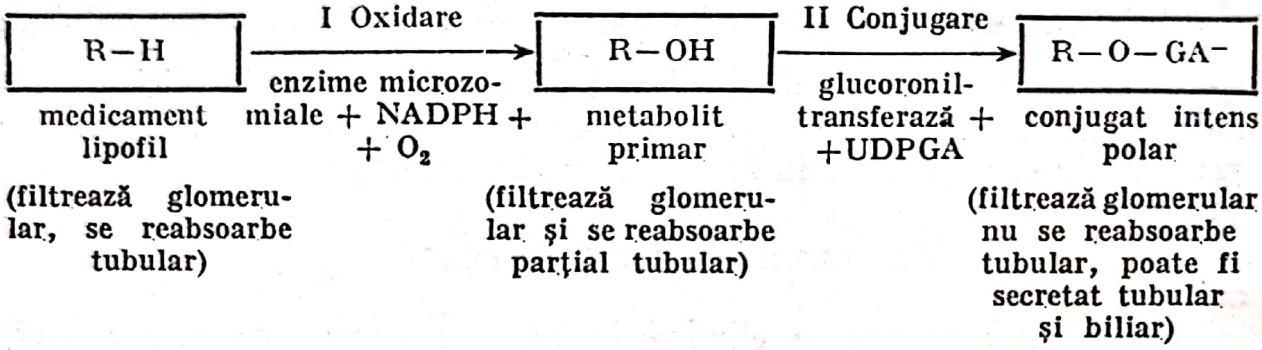


Fig. 9. Schema generală de biotransformare a unui medicament (care este oxidat şi glucuronoconjugat) şi consecinţele asupra procesului de eliminare.

polaritatea moleculei. Într-o a doua fază au loc reacţii de conjugare, medicamentul, prin gruparea sa polară, combinîndu-se cu un substrat endogen; consecutiv rezultă metaboliţi intens polari. Creşterea polarităţii favorizează eliminarea, deoarece compuşii polari, neliposolubili, nu se pot reabsorbi tubular (rămîn în urină); de asemenea pot fi transportaţi specific prin secreţia tubulară renală şi prin secreţia biliară.

Se poate considera că sistemele metabolizante ale medicamentelor s-au dezvoltat şi selecţionat adaptiv în cursul evoluţiei, ca mecanisme protectoare faţă de substanţele străine liposolubile care, pătrunse în organism, sînt eliminate ca atare cu greutate, fiind potenţial toxice cumulative.

Metaboliţii medicamentelor sînt, de obicei, mai puţin activi şi mai puţin toxici decît compusul de origine, deoarece fiind mai puţin liposolubili, trec mai greu prin membrane, deci ajung în măsură mai mică la locul de acţiune. În acest caz s-a realizat *bioinactivarea*, respectiv *biodetoxificarea* medicamentului. Uneori, prin metabolizare, activitatea se menţine, creşte, sau o substanţă inactivă poate deveni activă, suferind un proces de *bioactivare*. Astfel, cloralhidratul se transformă prin reducere în tricloretanol activ, parationul este activat prin oxidare în paraoxon, testosteronul formează în testicule dihidroderivatul responsabil de acţiunea androgenă. Alteori metabolizarea creşte toxicitatea — *biotoxificare:*

Scanned with OKEN Scanner

Se pot forma intermediari chimici agresivi, capabili să producă leziuni biochimice (acţiune cancerigenă, acţiune mutagenă etc.). Bioactivarea se explică fie prin scăderea polarităţii unor molecule, fie prin demascarea sau formarea unor grupări importante pentru activitatea farmacologică. Metaboliţii agresivi chimic au tendinţa de a se lega covalent stabil, denaturînd sau lezînd prin aceasta constituenţii materiei vii.

1.2.1. CĂILE DE METABOLIZARE A MEDICAMENTELOR

Transformările metabolice ale medicamentelor sînt catalizate enzimatic. În majoritatea cazurilor metabolizarea se face prin enzime puţin specifice, care catalizează o mare varietate de reacţii biochimice. Pentru unele medicamente, asemănătoare structural cu compuşii fiziologici (de exemplu amine simpatomimetice sau analogi metabolici citotoxici), biotransformarea este realizată prin intervenţia enzimelor specifice corespunzătoare.

Principalele *enzime nespecifice metabolizante ale medicamentelor* sînt localizate în fracţiunea subcelulară *microzomială* a omogenatelor de ficat.

Reacţiile de biotransformare sînt de 4 tipuri: oxidare, reducere, hidroliză şi conjugare.

Reacţiile oxidative sînt catalizate de enzime microzomiale hepatice sau de enzime nemicrozomiale.

Fracţiunea microzomială hepatică oxidează un număr mare de medicamente şi hormonii steroidici. Este necesară prezenţa de NADPH, O_2 şi Mg^{2+}. La reacţie participă un citocrom denumit P 450 (complexul citocrom P 450-CO are un vîrf de absorbţie la 450 nm), care acţionează ca o oxidază terminală nespecifică.

$$NADPH + \text{cit. P 450} + H^+ \rightarrow \text{cit. P 450 } H_2 + NADP$$

$$\text{cit. P 450 } H_2 + O_2 \rightarrow \text{complex „oxigen activ“}$$

$$\text{complex „oxigen activ“} + \text{medicament} \rightarrow \text{medicament oxidat} + \text{cit. P 450} + H_2O$$

Reacţiile oxidative catalizate de enzimele microzomiale sînt:

— Hidroxilarea alifatică şi aromatică (ex. pentobarbital → pentobarbital alcool; tolbutamidă → hidroximetiltolbutamidă;

— N-, O- şi S-dezalchilarea (de exemplu morfină → normorfină; codeină → morfină; 6-metilmercaptopurină → 6-mercaptopurină);

— Dezaminarea oxidativă (exemplu amfetamină → fenilacetonă);

— Sulfoxidarea (exemplu clorpromazină → clorpromazină sulfoxid);

— Desulifurarea (exemplu paration → paraoxon);

— N-oxidarea şi N-hidroxilarea (exemplu trimetilamină → trimetilamină N-oxid).

Alte reacţii oxidative nu sînt mediate de enzimele microzomiale hepatice:

Scanned with OKEN Scanner

— Alcool şi aldehidoxidarea (exemplu etanol→acetaldehidă→ acid acetic) sînt catalizate de dehidrogenaze din fracţia solubilă a omogenatelor hepatice.

— Oxidarea purinică (exemplu 6-mercaptopurină→acid 6-tiouric; teofilină →acid metiluric), catalizată de xantinoxidază şi alte oxidaze.

— Dezaminarea oxidativă (exemplu adrenalină→acid 3,4-dihidroximandelic; 5-hidroxitriptamină→5-hidroxiindolacetaldehidă), catalizată de monoaminooxidaza din mitocondriile celulelor hepatice, neuronale şi altele şi diaminooxidaza din fracţiunea solubilă a omogenatului de ficat şi alte ţesuturi.

— Dehalogenarea (exemplu DDT→DDE); unele reacţii de dehalogenare sînt probabil catalizate de enzimele microzomiale oxidative (exemplu dehalogenarea unor anestezice generale).

— Aromatizarea derivaţilor de tip ciclohexan, catalizată de enzime mitocondriale.

Reacţiile de reducere, azo — şi nitroreducerea (exemplu cloramfenicol→cloramfenicol redus), sînt catalizate de reductaze microzomiale din ficat şi alte ţesuturi, în prezenţa de NADPH şi flavine.

Reacţiile de hidroliză — hidroliza esterilor şi amidelor (exemplu procaină→APAB+DEA (dietilaminoetanol); acetilcolină→ colină+acid acetic) sînt catalizate de esteraze şi amidaze din plasmă şi ţesuturi (în fracţia solubilă a celulelor).

Reacţiile de conjugare, adiţie sau sinteză constau în combinarea moleculelor medicamentelor sau a metaboliţilor acestora cu molecule mici endogene.

— Glucuronoconjugarea fenolilor, alcoolilor, aminelor aromatice şi acizilor carboxilici este catalizată de transferaze microzomiale hepatice şi din alte ţesuturi. Acestea mediază un atac nucleofilc al atomilor bogaţi în electroni — O, N, S — asupra atomului 1 al acidului glucoronic din UDPGA (acid uridin difosfat glucoronic).

— Sulfoconjugarea fenolilor, alcoolilor şi steroizilor, cu formarea de etersulfaţi, este catalizată de sulfotransferaze din fracţiunea solubilă a ficatului, în prezenţa PAPS (3′-fosfoadenozin-5′-fosfosulfat).

N-, O- şi S-metilarea, de exemplu a catecolaminelor, indolaminelor, histaminei, este catalizată de metiltransferaze din fracţiunea solubilă a ficatului şi altor ţesuturi.

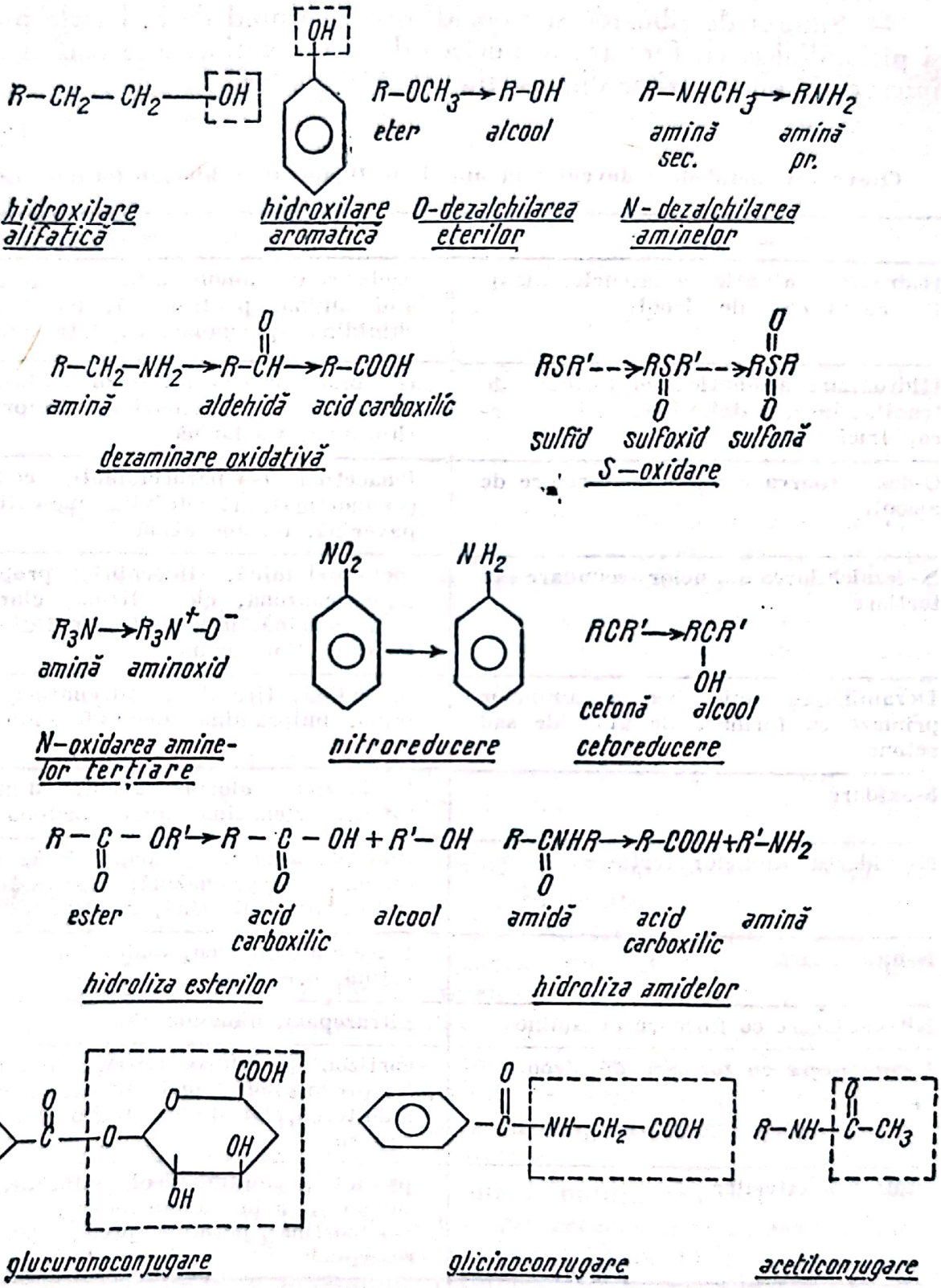
— Acetilarea, care survine de exemplu în cazul metabolizării sulfamidelor şi a izoniazidei, este catalizată de acetiltransferaze din fracţiunea solubilă a ficatului şi altor ţesuturi.

— Conjugarea cu aminoacizi, care realizează de exemplu transformarea acidului benzoic în acid hipuric, este catalizată de enzime mitocondriale din ficat şi din rinichi.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1

Modelul unor procese de metabolizare a medicamentelor la om



— Conjugarea cu glutationul a hidrocarburilor aromatice, hidrocarburilor aromatice halogenate etc. este catalizată de glutation-S-transferaza din fracţiunea solubilă a ficatului.

— Sinteza de ribozide şi ribozidfosfaţi pornind de la bazele purinice şi pirimidinice, cu formare re nucleozide şi nucleotide, este realizată prin intervenţia unor enzime din fracţia solubilă celulară.

Tabelul 2

Cîteva căi metabolice dovedite la om şi medicamentele biotransformate astfel

Calea metabolică	Medicamentul
Hidroxilare alifatică a catenelor alchilice cu formare de alcooli	probenecid, amobarbital, imipramină, amfetamină, pentazocină, fenilbutazonă, chinidină, spironolactonă, tetrabenazină
Hidroxilare aromatică cu formare de fenoli, dioli, cateholi şi acizi mercapturici	fenitoină, fenacetină, fenobarbital, fenilbutazonă, clorpromazină, imipramină, chinidină, warfarină
O-dezalchilarea eterilor cu formare de alcooli	fenacetină (→ paracetamol), codeină (→ morfină), griseofulvină, mescalină, papaverină, tetrabenazină
N-dezalchilarea aminelor secundare sau terţiare	metamfetamină, lidocaină, propoxifen, aminofenazonă, clorciclizină, clorpromazină, codeină, imipramină, petidină, probenecid, tioridazină
Dezaminarea oxidativă a aminelor primare cu formare de aldehide sau cetone	mescalină, tiramină, adrenalină, histamină, imipramină, metamfetamină
S-oxidare	tioridazină, clorpromazină, dimetilsulfoxid, perfenazină, spironolactonă
N-oxidarea aminelor terţiare	dimetilamfetamină, guanetidină, clorociclizină, clorpromazină, difenhidramină, imipramină, nicotină, nicotinamidă
N-hidroxilare	2-acetamidofluoren, diafenilsulfonă, fenacetină, uretan
Nitroreducere cu formare de amine	nitrazepam, niclosamidă
Cetoreducere cu formare de alcooli	cortizon (→ hidrocortizon), prednison (→ prednisolon), metiraponă, warfarină, aldosteron, cloralhidrat, tetrabenazină, testosteron
Hidroliza esterilor	procaină, cloramfenicol palmitat, suxametoniu, acid acetilsalicilic, heroină (→ morfină), petidină, prednisolon fosfat, reserpină

Scanned with OKEN Scanner

continuare tabelul 2

Calea metabolică	Medicamentul
Hidroliza amidelor	procainamidă, izoniazidă, lidocaină
O-glucuronoconjugare cu formare de esteri sau eter glucuronizi	acid acetilsalicilic, acid salicilic, acid nicotinic, probenecid; cloralhidrat, morfină, paracetamol, fenacetină, cloramfenicol
Conjugarea cu aminoacizi (glicină, glutamină, cisteină/via glutation/)	acid hipuric, acid salicilic, acid nicotinic
Conjugarea cu acid acetic	izoniazidă, histamină, PAS, sulfamide
N, O şi S metilconjugare	histamină, noradrenalină, triptamină; catecholi, estradioli, adrenalină; tiouracil
Sulfoconjugare	dihidroandrosteron, estronă, 3-hidroxicumarină, etanol, polizaharide

Metabolizarea medicamentelor este în funcţie de structura lor chimică şi de grupările reactive: de exemplu inelele aromatice şi lanţurile alifatice suferă procese de hidroxilare, grupările hidroxil sînt oxidate şi/sau conjugate, grupările carboxil pot fi oxidate, îndepărtate (decarboxilare), conjugate, grupările amino primare pot fi înlăturate (dezaminare) sau conjugate, aminele secundare şi terţiare sînt dezalchilate sau conjugate. Adesea reacţiile sînt multiple, cu formarea mai multor metaboliţi.

În general substanţele liposolubile, nepolare sînt metabolizate intensiv, ceea ce face posibilă elminarea lor. Există însă şi compuşi nepolari, care, prin excepţie, sînt metabolizaţi lent sau nu sînt metabolizaţi — de exemplu eterul sau halotanul (se elimină repede pulmonar) sau DDT-ul (care persistă timp îndelungat în ficat şi în ţesutul adipos). Compuşii intens polari — acizi şi baze relativ tari — nu trec prin membrane, nu ajung la enzimele microzomiale şi, în general, nu sînt metabolizaţi, fiind repede eliminaţi — de exemplu hexametoniul sau metotrexatul.

Procesele de biotransformare prezintă variaţii importante, în funcţie de specie şi individ, corespunzătoare unor căi metabolice diferite, respectiv zestrei diferite de proteine enzimatice. Deosebirile dintre specii fac obligatorie cercetarea farmacocinetică la om, datele metabolice obţinute la animale avînd doar caracter orientativ.

Diferenţele indivduale sînt predominant de natură genetică, fiind probabil controlate, în majoritate, de factori poligenici. Aceasta explică distribuţia lor unimodală, în cadrul curbei Gauss. O excepţie o reprezintă caracteristicile metabolice pregnante, responsabile de reacţiile idiosincra-

Scanned with OKEN Scanner

zice, care depind de factori monogenici, determinînd o distribuţie bi- sau trimodală. Diferenţele individuale în metabolizarea medicamentelor pot avea repercusiuni clinice importante, de ordin terapeutic şi toxicologic.

1.2.2. STIMULAREA METABOLIZĂRII MEDICAMENTELOR PRIN INDUCŢIE ENZIMATICĂ

Un număr mare de medicamente, insecticide, substanţe toxice şi alte chimicale măresc viteza de metabolizare a unor medicamente. Acest efect, care apare numai *in vivo*, se datoreşte creşterii sintezei proteinelor enzimatice de la nivelul microzomilor hepatici (prin favorizarea producerii de ARNm); este posibil să intervină şi un grad de stabilizare a acestor proteine faţă de degradarea lor metabolică.

O serie de substanţe medicamentoase sînt *inductoare enzimatice cu spectru larg*. Principalul reprezentant al acestei grupe este *fenobarbitalul*,

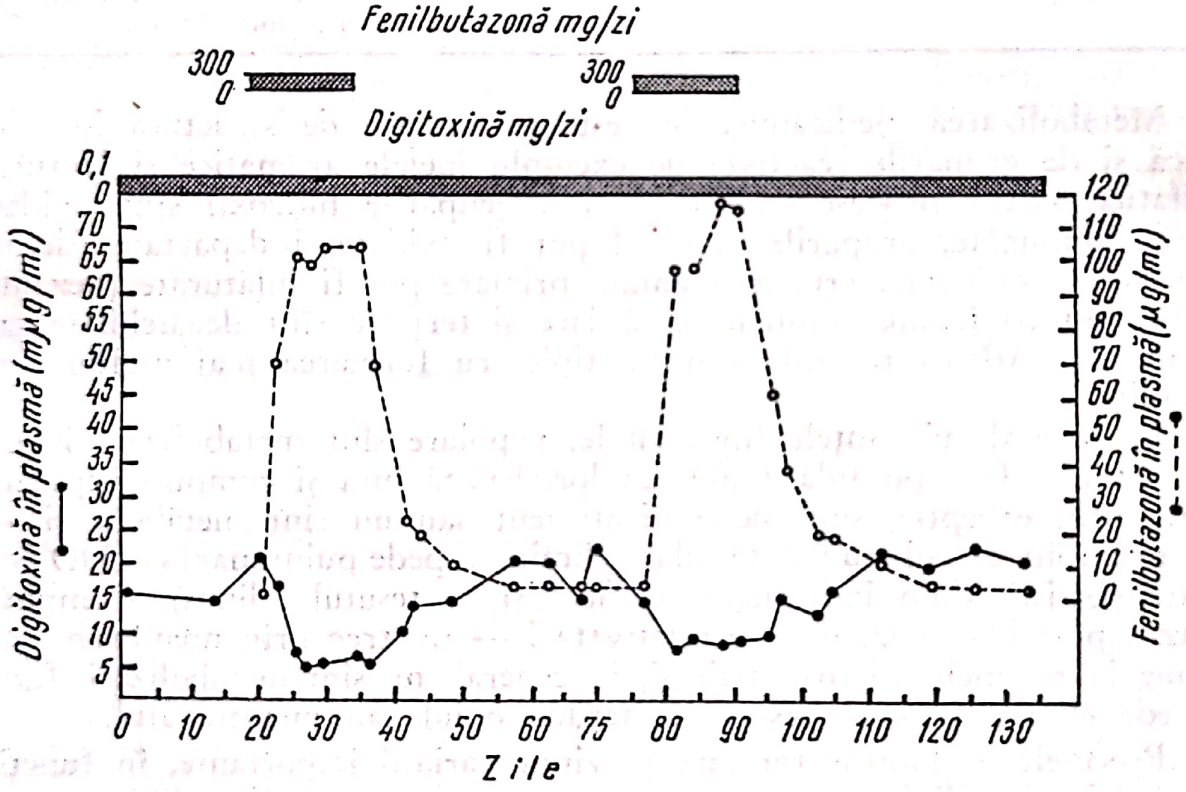


Fig. 10. Influenţa fenilbutazonei asupra concentraţiei plasmatice a digitoxinei la om (după Solomon H.M., Reich S., Spirt M., Abrams W. B., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1971, *179*, 362—369).

care creşte masa totală a ficatului, măreşte proporţia proteinelor microzomiale, creşte cantitatea de NADPH citocrom C reductază şi de citocrom P 450. Efectul inductor enzimatic este maxim după 2—3 zile de tratament şi se traduce prin intensificarea metabolizării unui număr mare

Scanned with OKEN Scanner

de medicamente şi hormoni. Alţi inductori enzimatici de acest tip (a căror activitate a fost dovedită la animalele de laborator, iar pentru unii şi în condiţii clinice) sînt: barbitalul, pentobarbitalul, glutetimida, uretanul, meprobamatul, fenilbutazona, nicetamida, ciclizina, clorociclizina, difenhidramina, tolbutamida, DDT-ul.

Unele *hidrocarburi ciclice*, printre care 3-metilcolantrenul şi 3,4-benzpirenul (conţinut în fumul de ţigară), au acţiune inductoare enzimatică cu spectru îngust. Modificările morfologice la nivelul ficatului sînt minime, creşte cantitatea de citocrom P 450, dar nu de NADPH citocrom C reductază. Efectul, care se instalează rapid — este maxim după 12—24 de ore —, se traduce prin intensificarea metabolizării unui număr mic de substraturi.

Testosteronul şi mai ales steroizii anabolizanţi reprezintă un al treilea tip de inductori ai enzimelor microzomiale hepatice. Spectrul este relativ larg, asemănător celui al fenobarbitalului. Greutatea ficatului şi conţinutului în proteine microzomiale nu sînt influenţate semnificativ iar cantitatea de citocrom P 450 este crescută moderat. Perioada de latenţă este mare, efectul fiind maxim abia după 2—4 săptămîni de administrare.

În anumite cazuri, modificarea funcţiei enzimelor are caracter *bifazic*, activarea fiind precedată de o scădere a activităţii enzimatice. O serie de substanţe liposolubile care conţin o grupare alil — cum sînt de exemplu alilbarbituricele (alobarbital, secobarbital, aprobarbital) — inactivează în timpul metabolizării lor citocromul P 450. Consecutiv o parte din hem este deviată spre formarea acestui citocrom. Deoarece minusul de hem are un efect stimulator asupra formării sintetazei acidului -aminolevulinic (un precursor al hemului), într-o a doua etapă se produce un exces de citocrom P 450, ca şi în cursul inducţiei enzimatice obişnuite.

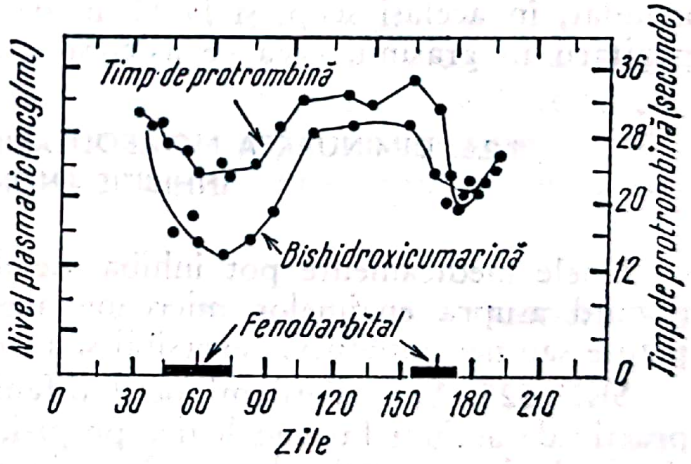


Fig. 11. Efectul fenobarbitalului (65 mg o dată pe zi, administrat în 2 perioade marcate pe abscisă) asupra nivelului sanguin al bishidroxicumarinei (75 mg/zi) şi a timpului de protrombină (după Cucinell S. A., Conney A.H., Sansur M., Burns J.J. Clin. Pharmacol. Ther., 1965 *6*, 420).

Inducţia enzimatică medicamentoasă poate avea consecinţe clinice importante. În testarea medicamentelor noi folosirea a 2 substanţe, dintre care una stimulează metabolizarea celeilalte, poate interfera aprecierea corectă a rezultatelor. În condiţii terapeutice, bol-

Scanned with OKEN Scanner

navii trataţi cronic, de exemplu cu fenobarbital, necesită doze mai mari de anticoagulante cumarinice pentru realizarea efectului scontat, deoarece acestea sînt mai mult metabolizate sub infuenţa barbituricului; la oprirea administrării fenobarbitalului este necesară micşorarea dozei de anticoagulant (sub controlul protrombinei), pentru a evita accidentele hemoragice consecutive creşterii nivelului sanguin al derivatului cumarinic, a cărui metabolizare s-a normalizat. Problemele pe care le ridică, în această privinţă, nenumăratele asociaţii medicamentoase, sînt departe de a fi deplin cunoscute.

Fenomenul de *autoinducţie*, adică de stimulare a propriei metabolizări prin inducţie enzimatică, explică — cel puţin în parte — toleranţa care se instalează la administrarea cronică a unor medicamente, printre care diferite barbiturice, sedative, unele tranchilizante, clorociclizina.

Stimularea medicamentoasă a metabolizării unor compuşi endogeni poate avea de asemenea consecinţe clinice. După administrarea de o,p'-DDD, fenobarbital, fenitoină, fenilbutazonă, creşte excreţia urinară de 6β-hidrocortizol, probabil ca urmare a accelerării metabolismului glucocorticoizilor. Fenobarbitalul, prin stimularea activităţii glucuroniltransferazei hepatice, poate fi util atît bolnavilor icterici cu hiperbilirubinemie neconjugată, cît şi nou-născuţilor cu deficit de glucuroniltransferază prin imaturitate, sau persoanelor cu deficit genetic al acestei enzime. S-a recomandat, în acelaşi scop, şi DDT în doze mici (acesta are avantajul depozitării în grăsimi, ceea ce asigură o acţiune de lungă durată).

1.2.3. DIMINUAREA METABOLIZĂRII MEDICAMENTELOR PRIN INHIBIŢIE ENZIMATICĂ

Unele medicamente pot inhiba metabolizarea altor medicamente, acţionînd asupra enzimelor microzomiale sau nemicrozomiale, prin competiţie sau necompetitiv, reversibil sau ireversibil.

SKF 525 A, β-dietilaminoetil difenilpropilacetatul, substanţă lipsită practic de acţiuni farmacologice proprii, prelungeşte timpul de înjumătăţire biologic, respectiv durata de acţiune a unui număr mare de medicamente: barbiturice, amfetamină, diferite analgezice, aminofenazonă. Substanţa inhibă parte dintre reacţiile microzomiale de oxidare şi de conjugare, ca şi hidroliza procainei, care este un proces nemicrozomial. Mecanismul este competitiv sau necompetitiv, în funcţie de substrat.

Disulfiramul, tetraetiltiuramid disulfura, blochează metabolizarea alcoolului etilic prin inhibarea aldehiddehidrogenazei (competitiv faţă de NAD^+, dar necompetitiv faţă de substrat). Consecutiv se acumulează acetaldehidă, care provoacă efecte neplăcute, chiar manifestări toxice grave. Acest fenomen stă la baza folosirii disulfiramului ca mijloc de

Scanned with OKEN Scanner

terapie de aversiune la alcoolici. În plus, substanța are oarecare acțiune de inhibare nespecifică a enzimelor microzomiale. De asemenea, printr-un metabolit chelator al cuprului, inhibă dopamin-β-hidroxilaza, interferînd formarea noradrenalinei.

Inhibitorii de monoaminooxidază (IMAO) — iproniazida, nialamida, fenilzina și, mai ales, tranilcipromina — inhibă, practic ireversibil, monoaminooxidaza, enzimă mitocondrială care catalizează dezaminarea oxidativă a noradrenalinei și serotoninei. Se presupune că acest fenomen este responsabil de efectul antidepresiv al IMAO, ca și de reacțiile toxice care pot apare în cazul aportului de tiramină (prin consumul de brînzeturi fermentate) la bolnavii sub tratament cu IMAO.

Alopurinolul inhibă, *in vivo*, xantinoxidaza, enzimă care catalizează oxidarea hipoxantinei și xantinei, fiind util în tratamentul gutei, ca urmare a diminuării formării de acid uric. De asemenea potențează efectul 6-mercaptopurinei, antileucemic care este degradat în organism tot prin intervenția xantinoxidazei. În administrare prelungită, alopurinolul inhibă și sistemele microzomiale oxidative, diminuînd metabolizarea unor medicamente — de exemplu după 14 zile de tratament cu alopurinol timpul de înjumătățire al bis-hidroxicumarinei este triplat.

Alte medicamente, care administrate cronic inhibă procesul de oxidare microzomială, sînt metilfenidatul, oxifenbutazona, feniramidolul, nortriptilina, metandienona. Sulfafenazolul, fenilbutazona, feniramidolul, bis-hidroxicumarina inhibă metabolizarea tolbutamidei la om, asocierea putînd provoca hipoglicemie gravă. Cercetări făcute pe voluntari au arătat că sulfafenazolul crește de 4 ori timpul de înjumătățire al tolbutamidei, feniramidolul îl crește de 2,5 ori iar bis-hidroxicumarina de 3,5 ori.

1.2.4. ALȚI FACTORI CARE POT MODIFICA METABOLIZAREA MEDICAMENTELOR

O serie de factori fiziologici — vîrsta, sexul, starea nutritivă —, stările patologice, ca și factorii genetici, pot influența cantitativ sau calitativ biotransformarea substanțelor medicamentoase.

Observația clinicienilor, privind sensibilitatea mai mare a *nou-născuților* la medicamente, a fost explicată în parte prin constatarea, făcută la animalele de laborator și la om, că enzimele microzomiale, mai ales cele ale proceselor de oxidare și conjugare, sînt insuficiente la această vîrstă. Metabolizarea redusă la nou-născut prelungește durata și intensitatea acțiunii unor medicamente. La om s-a dovedit că nounăscuții conjugă deficitar paracetamolul și acetilează puțin sulfamidele. Cloramfenicolul poate provoca, mai ales la imaturi „sindromul cenușiu" (cianoză, colaps cardiovascular, deprimarea puternică a respirației, chiar

Scanned with OKEN Scanner

moarte), datorită insuficienței glucuronoconjugării și a eliminării urinare a antibioticului; aceasta duce la realizarea unor niveluri sanguine mari, toxice hematologic.

Pentru *bătrîni* s-au descris deficiențe, mai ales privind procesele de hidroxilare și dezalchilare metabolică a medicamentelor, dar fenomenul este puțin studiat la om.

Particularitățile metabolice în funcție de *sex* sînt evidente la unele specii animale — de exemplu la șobolanii masculi, timpul de înjumătățire pentru multe medicamente este considerabil mai scurt ca la femele, probabil datorită efectului stimulant enzimatic al hormonilor androgeni. La om fenomenul a fost puțin cercetat, dar este probabil că diferențele de sex în procesul de biotransformare sînt puțin importante.

Unele *stări patologice* — icterul mecanic, diabetul nétratat, hepatoaniele, bolile însoțite de regenerarea ficatului, expunerea la toxice hepatice — tulbură metabolizarea medicamentelor.

Există deficiențe de ordin *genetic*, care modifică procesul de biotransformare, fiind răspunzătoare de unele variații individuale la acțiunea medicamentelor. De exemplu hidroliza suxametoniului de către colinesteraza plasmatică, sau acetilarea izoniazidei, sulfamidelor și hidralazinei la nivelul ficatului, pot prezenta diferențe individuale, transmise ereditar autosomal. Așa-numitele reacții idiosincrazice se explică, cel puțin în parte, prin asemenea particularități genetice.

1.3. DINAMICA CINETICII MEDICAMENTELOR

1.3.1. TIPURILE DE CINETICĂ

Procesele farmacocinetice determinante pentru concentrația sanguină a medicamentelor — absorbția și epurarea — pot prezenta două tipuri de cinetică. *Cinetica de ordinul 0* caracterizată printr-un ritm constant, independent de cantitatea de medicament și *cinetica de ordinul I* care este de tip exponențial, fiind dependentă de cantitatea de medicament.

Modul de administrare cel mai riguros pentru a asigura un ritm constant de pătrundere a substanței medicamentoase în organism, deci o cinetică de ordinul 0, este perfuzia intravenoasă continuă cu debit constant. Absorbția cu o cinetică de ordinul 0 se poate realiza, cu un grad de aproximație, și prin folosirea de preparate retardate sau de depozit (administrate oral, injectate subcutanat sau intramuscular, introduse sub piele sub formă de pelete), prin aplicarea unei cantități mari de unguent sau prin inhalarea de gaze anestezice.

Scanned with OKEN Scanner

Absorbţia decurge după o cinetică de ordinul I, o proporţie fixă din cantitatea totală de medicament la dispoziţia absorbţiei pătrunzînd în organism pe unitatea de timp, în majoritatea cazurilor cînd administrarea se face oral, în injecţii subcutanate sau în injecţii intramusculare (cu excepţia preparatelor retard). Curba exponenţială a absorbţiei este caracterizată printr-o *constantă a ritmului de absorbţie* şi, direct legat de aceasta, prin *timpul de înjumătăţire prin absorbţie*, adică timpul necesar scăderii la jumătate a cantităţii totale de medicament la dispoziţia procesului de absorbţie.

Epurarea medicamentelor, deci procesele care determină scăderea cantităţii din organism, se face de regulă după o cinetică exponenţială, de ordinul I, o proporţie fixă dispărînd în unitatea de timp. Eliminarea prin filtrare şi difuziune se conformează acestui tip de cinetică, fiecare moleculă de medicament avînd o probabilitate constantă de a fi eliminată într-un timp dat; ritmul de epurare sumează probabilitatea de eliminare a numărului total de molecule prezente.

Timpul de înjumătăţire prin epurare (eliminare) sau *timpul de înjumătăţire biologic* se măsoară obişnuit prin timpul necesar scăderii la jumătate a unei concentraţii plasmatice date. Deoarece $t\frac{1}{2}=0{,}693/k_e$, *constanta ritmului de epurare* $k_e=0{,}693/t\frac{1}{2}$. În cazul modelelor multicompartimentale, timpul de înjumătăţire este în funcţie de valoarea obţinută în faza echilibrului de distribuţie, fiind dependent de o constantă β, rezultantă a parametrilor de distribuţie şi de epurare: $t\frac{1}{2}=0{,}693/\beta$. În condiţiile epurării exponenţiale, durata menţinerii unei concentraţii de medicament eficace terapeutic creşte cu logaritmul cantităţii din organism; corespunzător mărirea geometrică a dozei provoacă numai o creştere aritmetică a duratei concentraţiei eficace. Epurarea este practic terminată (93,75%) după o perioadă de 4 ori mai mare decît timpul de înjumătăţire biologic.

Epurarea constantă, conform unei cinetici de ordinul 0, este o situaţie de excepţie, care apare numai atunci cînd mecanismul de epurare a fost saturat — de exemplu depăşirea capacităţii maxime de transport tubular, cînd eliminarea se face prin secreţie tubulară, sau a capacităţii maxime a mecanismului transportor biliar, în cazul eliminării biliare. Pentru procesul de metabolizare, cinetica este de ordinul I atunci cînd concentraţia medicamentului este mică (ceea ce corespunde obişnuit dozelor terapeutice), dar devine de ordinul 0 la concentraţiile mari, cînd enzima este saturată sau atunci cînd există o reacţie cuplată, care limitează viteza procesului.

Scanned with OKEN Scanner

1.3.2. DINAMICA FARMACOCINETICĂ PENTRU DOZELE UNICE

Dacă se urmăreşte concentraţia sanguină a unui medicament în condiţiile administrării unei singure doze, pot fi stabiliţi următorii parametri importanţi clinic: timpul în care se realizează o concentraţie eficace (perioada de latenţă a efectului), timpul necesar unei concentraţii maxime, valoarea acestei concentraţii şi timpul de eliminare din sînge.

În cazul injectării intravenoase concentraţia sanguină maximă se realizează practic instantaneu. Urmează apoi o scădere rapidă şi de mică

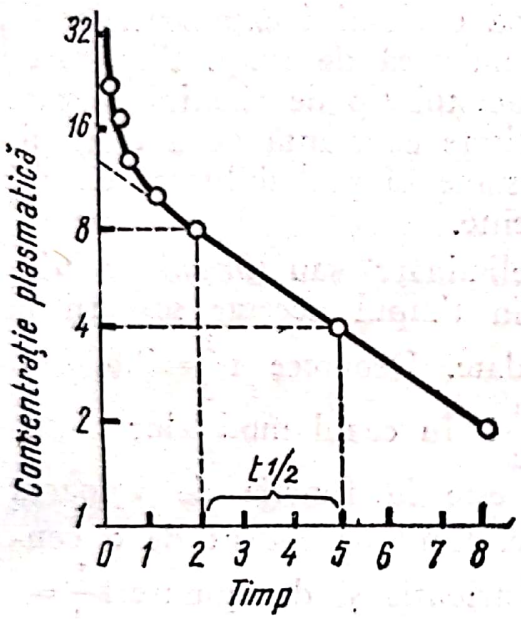


Fig. 12. Evoluţia concentraţiei plasmatice a unui medicament după injectarea intravenoasă a unei doze unice. Este indicat timpul de înjumătăţire; locul unde prelungirea dreptei corespunzătoare eliminării exponenţiale intersectează ordonata, marchează concentraţia plasmatică din condiţiile ipotetice ale distribuirii instantanee; volumul de distribuţie se obţine din raportul dintre doza administrată (în mg) şi concentraţia plasmatică (în mg/l) în condiţiile distribuirii instantanee (după Fingl E., Woodbury D.M. în The Pharmacological Basis of Therapeutics, red. Goodman L., Gilman A., p. 21, fig. 1—4 A, ed. a V-a, Macmillan, New-York, 1975).

valoare a concentraţiei, corespunzător distribuţiei iniţiale. În continuare scăderea concentraţiei este determinată de procesul de epurare, care are obişnuit un caracter exponenţial. Înregistrarea semilogaritmică a acestei scăderi, în funcţie de timp, permite construirea unei drepte, pe care se poate determina timpul de înjumătăţire; de asemenea poate fi stabilită concentraţia sanguină în condiţiile ipotetice ale distribuţiei instantanee, respectiv se poate calcula volumul de distribuţie.

Cînd substanţa se administrează pe altă cale decît cea intravenoasă, intervine şi procesul de absorbţie. Cu cît absorbţia este mai rapidă (în comparaţie cu eliminarea), cu atît concentraţia maximă se obţine mai repede şi este mai apropiată de cea realizată prin injectarea intravenoasă. Creşterea dozei permite obţinerea mai rapidă de concentraţii eficace, măreşte valoarea concentraţiei maxime fără să modifice practic timpul de obţinere a acesteia, şi prelungeşte relativ puţin durata concentraţiei active. Diminuarea procesului de epurare prelungeşte durata concentraţiei eficace, dar creşte numai în mică măsură concentraţia maximă (dacă absorbţia este rapidă).

Scanned with OKEN Scanner

1.3.3. DINAMICA FARMACOCINETICĂ ÎN CONDIȚIILE ADMINISTRĂRII REPETATE; SCHEMELE DE DOZARE

Administrarea de doze repetate la intervale mai mici decît cele corespunzătoare epurării exponențiale totale adică 4 t $\frac{1}{2}$, provoacă *acumulare* pînă la un nivel de echilibru, cînd cantitatea epurată devine egală cu doza administrată în unitatea de timp. Concentrația sanguină, care crește exponențial, se stabilizează în platou. Parametrii importanți sînt: timpul necesar realizării platoului, valoarea concentrației în platou și fluctuațiile consecutive fiecărei doze.

Conform *principiului platoului,* deplasarea către starea de echilibru depinde exclusiv de ritmul de epurare. Constanta vitezei de realizare a platoului este egală cu constanta ritmului de epurare — k_e —, iar jumătatea timpului necesar instalării stării de echilibru este egală cu timpul de înjumătățire biologic — $0{,}693/k_e$. Platoul va fi atins după o perioadă de aproximativ 4 ori mai mare ca timpul de înjumătățire.

Concentrația în platou este în funcție de raportul doză/interval între doze, volumul de distribuție și constanta ritmului de epurare, conform relației:

$$\overline{C}_p = \frac{f\,D}{Vd\;k_e\;T} = \frac{1{,}44\;t\frac{1}{2}\,f\,D}{Vd\;T}$$

în care c_p = concentrația medie în platou, D = doza (mg), f = absorbția fracțională, T = intervalul între doze. Factorii determinanți sînt cantitatea pentru o doză și numărul de doze în decursul perioadei corespunzătoare timpului de înjumătățire. Dacă intervalul dintre doze este egal cu timpul de înjumătățire, concentrația medie în platou este de 1,44 ori mai mare decît concentrația maximă realizată de prima doză. Dacă intervalul este mai scurt, concentrația în platou este corespunzător mai mare — de exemplu în cazul unui medicament cu $t\frac{1}{2}$ = 6 zile, dacă administrarea se face la intervale de o zi, concentrația în platou va fi de 1,44 × 6, adică de 8,64 ori mai mare decît concentrația maximă după prima doză.

Fluctuațiile produse de dozele individuale în jurul concentrației medii, sînt proporționale cu mărimea dozelor și cu intervalul dintre acestea (mai exact cu raportul interval/$t\frac{1}{2}$). Micșorarea dozelor și a intervalelor, în măsură egală, diminuează fluctuațiile, menținînd aceeași concentrație medie. Absorbția rapidă crește fluctuația.

Scanned with OKEN Scanner

Schema de dozare urmăreşte realizarea, prin acumulare, a concentraţiei eficace de medicament şi menţinerea acesteia în condiţii optimale pentru bolnav. Pentru a menţine constant, în platou, nivelul concentraţiei terapeutice, se administrează pe unitatea de timp o cantitate de

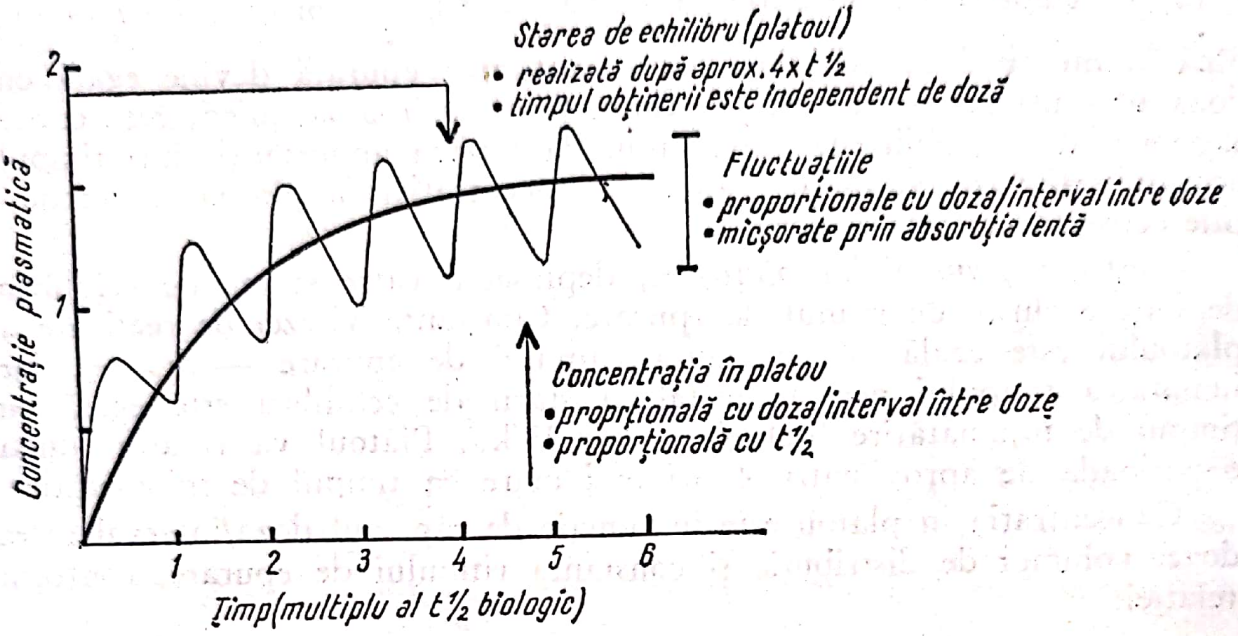


Fig. 13. Procesul de acumulare şi obţinerea platoului în condiţiile administrării de doze repetate (după Fingl E., Woodbury D.M. în The Pharmacological Basis of Therapeutics, red. Goodman L., Gilman A., p.22, fig. 5—1, ed. a V-a, Macmillan, New-York, 1975).

medicament egală cu cea epurată în perioada respectivă (ţinînd seama de proporţia fixă de epurare pentru cinetica de ordinul 1). Această cantitate este denumită *doză de întreţinere*. Dacă în cazul medicamentelor epurate lent se administrează de la început doze de întreţinere, concentraţia eficace se obţine tîrziu (conform principiului platoului). De aceea, în aceste condiţii este de multe ori necesar să se folosească la început doze mari, în cadrul unui *tratament de atac*, în scopul realizării rapide a concentraţiei eficace, după care se trece la dozele de întreţinere. Relaţia matematică între doza de atac totală şi doza de întreţinere este: $D_a = 1{,}44\ t\frac{1}{2} D_i / T$, în care D_a = doza de atac, D_i = doza de întreţinere (în mg) şi T = intervalul între doze (în ore). Obişnuit doza de atac totală se fracţionează pentru a putea controla mai uşor eficacitatea şi securitatea. Trebuie avut în vedere că prin folosirea dozelor de atac există riscul depăşirii concentraţiei terapeutice şi al atingerii, prin acumulare, a unor niveluri toxice (cînd platoul pentru doza de atac este la un nivel mai mare decît cel terapeutic).

Scanned with OKEN Scanner

Intervalul între dozele de întreţinere trebuie astfel stabilit încît să se evite fluctuaţii prea mari ale concentraţiei sanguine. Un interval de 1/7 din timpul de înjumătăţire asigură fluctuaţii de cel mult 10% faţă de concentraţia eficace; pentru un interval egal cu timpul de înjumătăţire, concentraţia maximă este aproape dublă faţă de cea minimă (atunci cînd absorbţia se face repede). În general intervalul dintre doze trebuie să fie mai mic decît timpul de înjumătăţire, pentru a evita fluctuaţiile date de dozele prea mari, necesare atunci cînd administrarea se face la intervale mai lungi. Totuşi, cînd timpul de înjumătăţire este scurt şi variaţiile mari de concentraţie sînt bine suportate, se pot admite, pentru comoditatea bolnavului, intervale ce depăşesc timpul de înjumătăţire.

Dacă procesul de epurare prin biotransformare sau prin eliminare renală este micşorat — de exemplu în insuficienţa hepatică sau în insuficienţa renală — schema de dozare trebuie modificată în funcţie de prelungirea timpului de înjumătăţire. Doza de întreţinere se ajustează prin micşorarea cantităţii administrate şi/sau prin alungirea intervalului dintre doze. Uneori, epurării deficitare îi sînt asociate tulburări calitative ale metabolizării medicamentelor, diminuarea proteinelor plasmatice şi a capacităţii lor de legare, diminuarea volumului de distribuţie, ceea ce complică mult tabloul farmacocinetic. În general principiile farmacocinetice de ajustare a dozelor trebuie să reprezinte doar un ghid, controlul clinic fiind obligator; uneori este necesară şi determinarea concentraţiei plasmatice a medicamentului.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

*** — Application of metabolic data to the evaluation of drugs, A report prepared by the Committee on Problems of Drug Safety of the Drug Research Board, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1969, *10*, 5, 607; BINNS T. B. (red.) — Absorbtion and distribution of drugs (symposium), Williams Wilkins, Baltimore, 1974; CONNEY A. H.— Pharmacological implications of microsomal enzyme induction, *Pharmacol. Rev.*, 1967, *19*, 317; DETTLI L. — Individualization of drug dosage in patients with renal disease, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, *58*, 5, 977; DOST F. H. — Grundlagen der Pharmakokinetic, ed. a II-a, Thieme, Stuttgart, 1968, FELDMAN S. — Drug distribution, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, *58*, 5, 917; GOLDSTEIN A., ARONOW L., KALMAN S. M. — Principles of Drug Action, ed. a II-a, p. 129—355, Wiley, New York, 1974; LA DU B. N., MANDEL H. G., WAY E. L. — Fundamentals of Drug Metabolism and Drug Disposition, Williams Wilkins, Baltimore, 1971; LEUCUTA S. L. — Introducere în Biofarmacie, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1975; MANOLESCU M., MANOLESCU A. — Consecinţele fenomenului de inducţie enzimatică asupra metabolizării medicamentelor, *Viaţa Medicală*, 1972, *19*, 2, 87; NEUMAN M. — La pharmacocinétique des médicaments, *Ars Medici*, 1974, *29*, 1, 125 şi 2, 339; PRESCOTT L F. — Gastrointestinal absorbtion of drugs, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, *58*, 5, 907; *** — Proceedings of the Second Deer Lodge Conference on Clinical Pharmacology — Implications of blood levels assays of therapeutic agents, iunie 1973, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1974, *16*, 1, partea a 2-a;

Scanned with OKEN Scanner

*** — Proceedings of the Symposium on Biological and Pharmaceutical Aspects of Pharmacokinetics and Therapeutics, Stockholm, iunie 1970, *Acta Pharmacol Toxicol.*, 1971, *29*, supl. 3; REIDENBERG M. M. — Effect of disease states on plasma protein binding of drugs, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, *58*, 5, 1 103; STROESCU V., STROESCU G. — Implicații farmacologice și terapeutice ale metabolizării medicamentelor, *Viața Medicală*, 1969, 22, 1 570; *** — Symposia Medica Hoechst — Pharmacological and Clinical Significance of Pharmacokinetics, Reinhartshausen am Rhein, mai 1969, Schattauer Verlag, Stuttgart, 1970; TILLEMENT J. P. — Enzymes des microsomes et métabolisme des médicaments, *Gaz. Méd. France*, 1969, *76*, 3, 523; WAGNER J. G., PERNAROSKI M. — Biopharmaceutics and relevant Pharmacokinetics, Drug Intelligence Publ., Hamilton Illinois, 1971; Weiner J. M. — Mechanisms of drug absorbtion and excretion, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1967, 7, 39.

2. PROBLEME GENERALE DE FARMACODINAMIE

Activitatea biologică a medicamentelor presupune inițial o interacțiune de ordin fizico-chimic sau chimic cu moleculele componente ale materiei vii. Această *acțiune primară se reflectă*, într-o formă integrată, la nivelul sistemelor complexe ale organismului întreg, având drept rezultat *efectul farmacologic global.*

2.1. ACȚIUNEA MEDICAMENTELOR LA NIVEL MOLECULAR

Multe medicamente *acționează specific* asupra unor structuri macromoleculare — așa-numiții *farmacoreceptori* — din componența reactivului biologic. O altă posibilitate este aceea a *acțiunii nespecifice* asupra materiei vii, prin intervenția unor mecanisme fizice sau chimice simple.

2.1.1. INTERACȚIUNEA MEDICAMENT-RECEPTOR

Formarea complexului medicament-receptor se realizează prin stabilirea unor legături între molecula de medicament și structura receptoare. Forța de atracție care apropie cele două componente are, de cele mai multe ori, caracter electrostatic, acționînd de la distanțe relativ mari. Se formează o legătură între ionii cu sarcini contrare. Majoritatea me-

Scanned with OKEN Scanner

dicamentelor conţin grupări acide sau bazice slabe, fiind în parte ionizate în mediul intern. Disponibilitatea grupărilor ionice la nivelul structurilor receptoare depinde de compoziţie (proteine, acizi nucleici, mucopolizaharide) şi de structura lor terţiară (determinantă pentru localizarea accesibilă a sarcinilor). Legătura ionică este întărită prin punţi de hidrogen şi forţe van den Waals, care consolidează complexul, făcîndu-l să reziste la energia agitaţiei termice. Totuşi, unirea componentelor are obişnuit caracter reversibil, interacţiunea conformîndu-se legii acţiunii maselor. Aceasta corespunde unei acţiuni reversibile, de durată relativ scurtă.

În unele cazuri intervine legarea covalentă a moleculei de medicament de structura receptoare. Această legătură puternică, care nu poate fi desfăcută decît prin intervenţie enzimatică, duce la formarea de complexe stabile, respectiv provoacă o acţiune ireversibilă, de lungă durată (aşa acţionează, de exemplu, agenţii alchilanţi sau anticolinesterazicele organofosforice). O altă posibilitate constă în formarea de complexe coordinative — chelaţi — prin interacţiunea cu ioni metalici (de exemplu complexul dintre diureticul mercurial şi enzimele tiolice de la nivelul celulelor tubulare renale).

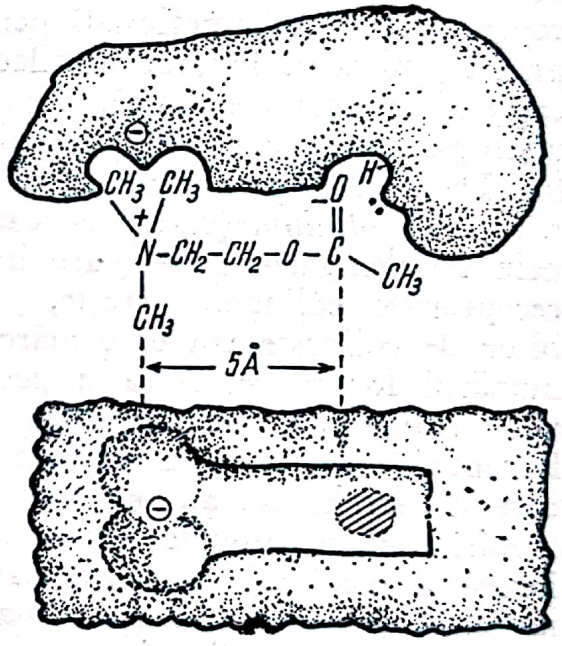


Fig. 14. Reprezentarea schematică a receptorului colinergic (muscarinic), şi a formării complexului acetilcolină-receptor (după Goldstein A., Aronow L., Kalman S. — Principles of Drug Action ed. a II-a, p. 26 şi 32, Wiley, New-York, 1974, modificat).

Structura farmacoreceptorilor nu este bine cunoscută. Se presupune că ei constau fie din macromoleculele specifice preformate (de obicei în legătură cu existenţa unor agonişti fiziologici), fie din aranjamente macromoleculare speciale, localizate, care se formează ad hoc, în prezenţa moleculelor de medicament.

O serie de informaţii privind structura farmacoreceptorilor s-au obţinut indirect, pornind de la relaţiile dintre structura chimică a diferitelor substanţe şi acţiunea lor la nivelul formaţiunilor receptoare. Receptorii colinergici, de exemplu, cuprind o grupare anionică, complementară capătului cationic al acetilcolinei, situată într-o cavitate în care pătrund 2 din cele 3 grupări metil ataşate azotului cuaternar al mediatorului colinergic. Legătura dintre cele 2 sarcini electrice opuse este stabilizată printr-o punte de hidrogen între oxigenul carbonilic al ace-

Scanned with OKEN Scanner

tilcolinei şi o grupare complementară (posibil -NH-ului unei legături peptidice) de pe suprafaţa receptoare; de asemenea intervin forţe van der Waals la nivelul celor 2 grupări metil ale capătului cationic şi al celor 2 atomi de carbon ai lanţului principal acetilcolinic. Modelul molecular al analgezicelor morfinice arată că receptorul corespunzător are probabil forma unei pungi neregulate, în care pătrunde molecula activă, intrînd în contact cu grupările reactive situate în jur. Receptorii hormonilor steroidici cuprind probabil o cavitate în formă de buzunar, în care pătrunde nucleul steroidic plat, avînd substituenţi activi în partea lui superioară, perpendicular pe planul moleculei.

În ultimul timp s-au făcut încercări de izolare şi identificare a structurilor receptoare. Receptorii colinergici nicotinici au fost izolaţi din organul electric al unor peşti cu ajutorul *alfa-bungarotoxinei* din veninul unor şerpi, care îi marchează specific. Ei sînt probabil proteine oligomere, care coexistă în 2 forme interconvertibile. În repaus predomină o conformaţie cu afinitate mică pentru acetilcolină (şi alţi agonişti), care reprezintă forma funcţională pentru mecanismul de translocare a ionilor prin membrane. Fixarea acetilcolinei creşte afinitatea şi reduce capacitatea de translocare ionică, transformînd conformaţia receptorilor. Agoniştii pot deci regla capacitatea de fixare a receptorilor şi funcţionalitatea lor. Dacă eliberarea acetilcolinei din terminaţia presinaptică este inhibată prin *hemicolinium* (care blochează sinteza neuronală a mediatorului) sau prin *betabungarotoxină* (care împiedică procesul de eliberare) numărul receptorilor colinergici creşte, pe cînd sub influenţa neostigminei (inhibitor de colinesterază care măreşte concentraţia acetilcolinei în sinapse), numărul lor scade. Aceasta permite presupunerea că numărul receptorilor colinergici este controlat de cantitatea de mediator disponibilă. Receptorii morfinici, izolaţi din creier cu ajutorul unor liganzi specifici, care îi marchează, au probabil structură proteolipidică. Ei ar exista în 2 stări conformaţionale, a căror proporţie relativă depinde de compoziţia ionică a mediului: o conformaţie care leagă preferenţial antagoniştii morfinei (de exemplu naloxona) şi care predomină în prezenţa unui exces de ioni de sodiu, şi o conformaţie care leagă specific agoniştii (morfină sau alţi opioizi), predominînd cînd mediul este sărac în sodiu. Hormonii steroizi formează iniţial un complex cu un receptor din citoplasmă, care este transferat în nucleu, unde se leagă de cromatină modificînd sinteza ARN şi a proteinelor. Receptorii insulinei şi probabil ai altor hormoni polipeptidici şi proteici, sînt situaţi la suprafaţa membranelor celulare; s-a obţinut o proteină cu greutatea moleculară de 300 000, capabilă să lege insulina mol per mol.

Consecinţele interacţiunii medicament-receptor sînt reprezentate în ultimă instanţă de efectul farmacologic. Fiecare interacţiune eficace determină un stimul cuantal, care tinde să iniţieze modificări caracteristice

Scanned with OKEN Scanner

ale funcţiei celulare, cu consecinţe fiziologice sau fiziopatologice. Relaţiile între doză (concentraţie) şi efect dau informaţii asupra intimităţii fenomenelor care survin ca urmare a fixării medicamentului de receptor.

În majoritatea cazurilor interacţiunile medicament-receptor se conformează principiilor legii acţiunii maselor. Aceasta stă la baza *teoriei ocupaţionale*, conform căreia răspunsul farmacologic este direct proporţional cu cantitatea de receptori pe care s-au fixat moleculele de *medicament agonist*. Curba log doză-efect este sigmoidă; ea are o porţiune centrală liniară şi se apropie asimptotic de valoarea 0 şi de cea maximă. La mijlocul porţiunii lineare se află punctul corespunzător dozei care provoacă 50% din răspunsul maximal — *doza eficace* 50 — DE50. Poziţia curbei pe abscisă, unde este reprezentat log dozei, arată *afinitatea* pentru receptor, marcînd domeniul dimensional al dozei eficace, respectiv *potenţa* medicamentului. Substanţele care acţionează asupra aceloraşi receptori, dar au afinităţi diferite faţă de aceştia, vor prezenta curbe paralele, cu un acelaşi *efect maxim*. *Antagoniştii competitivi* deplasează curba doză-efect a substanţei antagonizate spre dreapta, fără să-i modifice panta nici efectul maxim, doze mai mari de medicament agonist fiind necesare pentru ca, deplasînd moleculele de antagonist, să ocupe numărul dat de receptori. *Antagoniştii necompetitivi* deplasează agonistul spre dreapta, îi micşorează panta şi diminuează răspunsul maxim.

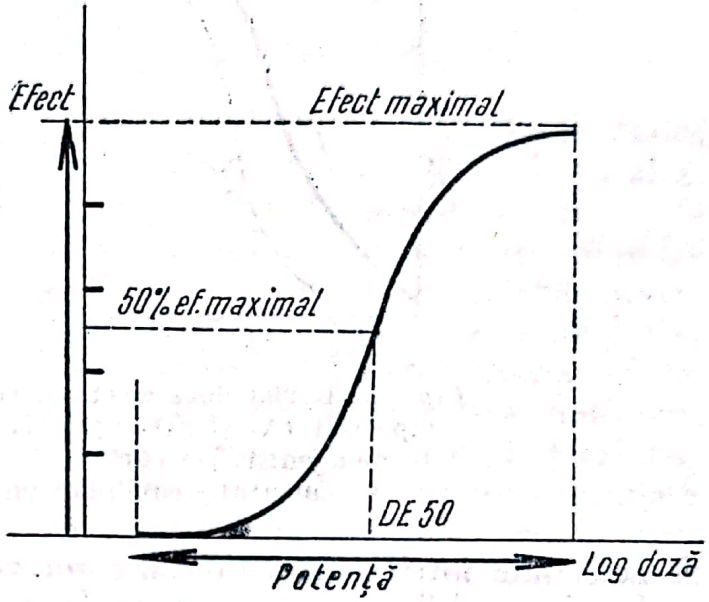


Fig. 15. Curba doză-efect corespunzătoare medicamentelor cu acţiune asupra unor receptori specifici.

Aplicarea simplă a legii acţiunii maselor nu poate explica toate fenomenele farmacodinamice care apar ca urmare a interacţiunii medicament-receptor. O serie de alte teorii, care nu sînt sprijinite pe dovezi directe de ordin fizico-chimic, vin să completeze explicaţiile. *Teoria eficacităţii* sau *activităţii intrinseci* a moleculelor de medicament permite explicarea faptului că substanţe care acţionează asupra aceloraşi receptori pot avea efecte maxime diferite. Conform acestei concepţii, pe lîngă afinitatea pentru macromoleculele receptoare, *medicamentele agoniste* au activitate intrinsecă, corespunzător activării structurii receptoare, respec-

Scanned with OKEN Scanner

tiv eficacităţii biologice a complexului medicament-receptor. Activitatea intrinsecă poate avea valori diferite, măsurabile prin mărimea efectului maximal. *Agoniştii parţiali,* care au un efect maximal mai mic decît *agoniştii deplini,* au proprietăţi antagoniste faţă de aceştia, împiedicîndu-le accesul la receptori. Substanţele care au afinitate, dar sînt lipsite

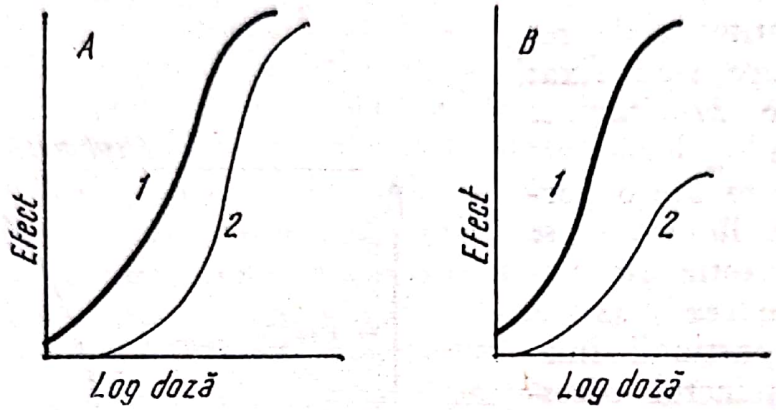


Fig. 16. Curba doză-efect în condiţii de antagonism competivit (A) şi necompetitiv (B); curbele 1 sînt date de agonist, iar curbele 2 de agonist după tratamentul prealabil cu un antagonist.

de activitate intrinsecă, acţionează *antagonist,* blocînd receptorii. O altă explicaţie posibilă pentru anumite fenomene de antagonism, care nu se încadrează în parametrii teoriei ocupaţionale, este aceea care ţine seama de *efectele alosterice.* Tranziţia alosterică, adică modificarea conformaţională provocată la nivelul macromoleculelor receptoare, ca urmare a fixării moleculelor de medicament în alte locuri decît suprafaţa receptoare activă specifică, poate interfera, chiar anula funcţionalitatea farmacoreceptorului, complicînd relaţiile doză-efect. Efectele alosterice pot fi de asemenea cauza fenomenului de *potenţare.*

Teoria ritmului de combinare medicament-receptor presupune că efectul farmacologic nu depinde de existenţa complexului medicament-receptor, ci de procesul de formare a acestuia. De aceea mărimea efectului este în funcţie de ritmul fixării moleculelor de substanţă activă de macromoleculele receptoare. Eficacitatea este definită de constanta ritmului de asociere — k_1 —, iar potenţa de raportul dintre constanta ritmului de disociere şi constanta ritmului de asociere medicament-receptor, k_2/k_1. Substanţele agoniste au o constantă de disociere mare, făcînd ca un număr mare de receptori să fie eliberaţi, la dispoziţia unor noi molecule de medicament. Cînd constanta de disociere este mică, complexul este stabil şi medicamentul are acţiune agonistă slabă, putînd funcţiona ca antagonist.

Teoria receptorilor suplimentari presupune că efectul maximal poate fi obţinut în condiţiile ocupării unei proporţii mici din receptorii disponibili, factorul limitant al efectului situîndu-se la nivelul unor fenomene

Scanned with OKEN Scanner

ulterioare activării receptorului (flux ionic, fenomene electrice de membrană, eliberare de Ca^{2+}, efecție). Conform *teoriei pragului de ocupare* efectul farmacologic apare numai atunci cînd fixarea medicamentului de moleculele receptoare a depășit un prag limită. Și aceste teorii explică anumite particularități ale relațiilor doză-efect, care nu se încadrează în principiile legii acțiunii maselor.

2.1.2. ACȚIUNI MEDICAMENTOASE NESPECIFICE

Medicamentele pot acționa nespecific prin reacția lor acidă sau bazică — de exemplu antiacidele gastrice sau substanțele care acidifică sau alcalinizează urina —, sau pot interveni ca molecule osmotic active — de exemplu diureticele osmotice, purgativele saline, substituenți coloidali de plasmă. Anestezicele locale blochează transmisia impulsului nervos probabil prin acțiune nespecifică de creștere a fluidității membranei neuronale, după cum anestezicele generale deprimă funcția neuronală tot printr-o acțiune nespecifică, legată probabil de proprietatea hidrofobă și de repartiția predominantă în grăsimi a moleculelor active. Dezinfectantele își datoresc efectul fie dezorganizării brutale a structurii celulare, fie interferării nespecifice a funcției unor enzime esențiale pentru viața celulelor. Substanțele chelatoare sînt utilizate terapeutic pentru proprietatea lor de a complexa puternic anumiți ioni metalici.

2.2. ACȚIUNEA MEDICAMENTELOR LA NIVEL CELULAR

Acțiunea medicamentelor la nivel molecular are consecințe asupra metabolismului celular, influențînd structura, biosinteza și catabolismul acizilor nucleici, proteinelor, glucidelor și lipidelor, ca și procesele de oxidoreducere celulară. Aceste acțiuni biochimice pot fi corelate cu acțiunile la nivelul diferitelor structuri subcelulare — nucleu și ribozomi, mitocondrii, microzomi, lizozomi, vezicule sinaptice și diferite formații granulare, membrană celulară.

2.2.1. MODIFICĂRI ALE METABOLISMULUI ȘI STRUCTURII ACIZILOR NUCLEICI ȘI PROTEINELOR, ACȚIUNII ASUPRA NUCELULUI CELULAR ȘI RIBOZOMILOR

O serie de medicamente își datoresc efectul influențării compoziției, conformației sau funcției acizilor nucleici conținuți în nucleu. Astfel *agenții alchilanți*, mai ales cei polifuncționali, se leagă de lanțurile de ADN, unind prin punți două molecule sau alchilînd o moleculă de ADN. Consecutiv sînt împiedicate sinteza ADN și mitoza — această acțiune citotoxică este responsabilă de efectul anticanceros. Modificarea structurii

Scanned with OKEN Scanner

ADN poate avea şi consecinţe mutagene. Efectul cancerigen al unor agenţi alchilanţi se explică fie printr-o mutaţie, fie prin excluderea unei substanţe regulatoare.

Compuşii care formează complexe reversibile cu ADN prin interacţiune electrostatică inhibă sinteza acizilor nucleici. Astfel acţionează acridinele (care au fost folosite ca bacteriostatice), unele antimalarice (clorochina şi mepacrina), unele antibiotice utilizate ca anticanceroase daunorubicina şi meractinomicina.

Anumiţi *analogi metabolici* — analogi ai acidului folic (aminopterină, ametopterină), analogi purinici (6-mercaptopurină, azatioprină, 8-azaguanină) şi pirimidinici (5-fluorouracil, 6-azauracil, citozinarabinozidă) — acţionează ca antimetaboliţi, inhibînd sinteza precursorilor acizilor nucleici. Ei au proprietăţi anticanceroase-antileucemice. Asemănător se comportă unele chimioterapice antimicrobiene, antiprotozoarice, antifungice sau antivirotice.

Alţi derivaţi purinici sau pirimidinici se încorporează în acizii nucleici care, datorită prezenţei de baze anormale în structură, capătă o funcţionalitate biochimică anormală. Aşa acţionează idoxuridina, un chimioterapic antivirotic care se încorporează în ADN şi 6-tioguanina, un antileucemic care se încorporează în ARN şi ADN.

Unele antibiotice — puromicina, streptomicina, cloramfenicolul, tetraciclinele, macrolidele (eritromicina) — îşi datoresc efectul interferării sintezei proteice prin inhibarea sau modificarea mecanismelor de translaţie a mesajelor genetice. Streptomicina şi tetraciclinele, de exemplu, se fixează pe ribozomi, prima inhibînd translaţia mesajului genetic, cea de a doua împiedicînd fixarea aminoacril-ARN de transfer pe complexul ribozom-ARN mesager.

Mulţi hormoni acţionează prin reglarea sintezei ARN şi a proteinelor. Astfel glucocorticoizii stimulează formarea unor proteine enzimatice hepatice (tirozinaminotransferaza, triptofanpirolaza), favorizînd transcrierea ARN mesager de pe ADN cromozomial; aceasta contribuie la creşterea gluconeogenezei pe seama aminoacizilor. Mărirea sintezei de ARN apare şi sub influenţa aldosteronului, hormonului de creştere, tiroxinei, insulinei (la diabetici). Testosteronul şi în parte glucocorticoizii şi insulina acţionează la nivelul ribozomilor, accelerînd încorporarea aminoacizilor în proteine.

2.2.2. MODIFICĂRI ALE METABOLISMULUI GLUCIDIC

O serie de compuşi fiziologici şi medicamente intervin în metabolismul zaharurilor. Principalul hormon hipoglicemiant — *insulina* — creşte utilizarea glucozei, inhibă glicogenoliza şi gluconeogeneza, favorizează sinteza proteinelor şi lipogeneza. Acţiunea se explică prin stimularea

Scanned with OKEN Scanner

mecanismului transportor membranar pentru glucoză (la nivelul țesuturilor muscular și adipos) și pentru aminoacizi, ca și prin influențarea unor sisteme enzimatice intracelulare. *Antidiabeticele orale* cu structură sulfonilureică acționează în principal prin stimularea secreției pancreatice de insulină; în plus s-au descris o potențare a efectelor hormonului (prin eliberare de pe proteinele plasmatice și prin favorizarea acțiunilor la nivelul ficatului), ca și acțiuni metabolice proprii, directe asupra metabolismului celular al glucidelor. Biguanidele utilizate ca antidiabetice orale își datoresc probabil efectul unor acțiuni complexe: micșorarea absorbției intestinale a glucozei, creșterea glicolizei anaerobe și reducerea gluconeogenezei, posibil potențarea efectelor insulinei (prin antagonizarea unor inhibitori ai insulinei circulante).

Sistemul hiperglicemiant fiziologic, reprezentat de cîțiva hormoni, favorizează producerea și inhibă utilizarea glucozei. Efectul se datorește stimulării glicogenolizei hepatice (pentru glucagon și adrenalină) și a glicogenolizei musculare, cu formare de acid lactic (pentru adrenalină), creșterii gluconeogenezi (glucocorticoizii), măririi lipolizei (glucagonul, adrenalina, hormonul de creștere). Dintre medicamentele potențial *diabetogene*, sînt importante diureticele tiazidice și diazoxidul, care diminuează secreția de insulină, acționînd la nivelul celulelor pancreatice beta-insulare; este posibil să intervină și o compononetă directă de inhibare a captării tisulare a glucozei. Aloxanul și streptozotocina sînt toxice beta-insulare care provoacă diabet (experimental) prin distrugerea pancreasului secretor de insulină.

Vitaminele din complexul B — tiamina, biotina, acidul nicotinic, riboflavina, piridoxina — intervin direct sau indirect în metabolismul glucidic, în calitate de *cofactori metabolici.*

2.2.3. MODIFICARI ALE METABOLISMULUI LIPIDIC

Diferiți factori biochimici fiziologici, ca și unele medicamente, pot modifica biotransformarea lipidelor, efect evidențiabil mai ales la nivelul lipidelor și lipoproteinelor circulante.

Lipoliza este favorizată de catecolamine, glucocorticoizi, glucagon, hormonul de creștere, care stimulează desfacerea trigliceridelor depozitate în țesutul adipos, crescînd cantitatea de acizi grași liberi în sînge. Aceasta explică efectul energogen al unora dintre acești hormoni, contribuie la alte efecte metabolice complexe și, posibil, favorizează dislipemia aterogenă. *Inhibarea lipolizei* poate fi realizată prin administrarea de acid nicotinic. Clofibratul intervine de asemenea în metabolismul trigliceridelor, favorizînd părăsirea circulației de către acizii grași liberi. Aceste medicamente sînt capabile să scadă cantitatea de trigliceride și de prebeta-lipoproteine (bogate în trigliceride), crescută în unele stări de hiperlipoproteinemie.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre substanţele care influenţează *metabolismul colesterolului,* acidul nicotinic, şi în măsură mai mică clofibratul, deprimă sinteza hepatică a colesterolului; pentru clofibrat s-a descris şi o acţiune de favorizare a epurării colesterolului. Tiroxina, hormonul tiroidian, stimulează catabolismul colesterolului şi al acizilor graşi. Colestiramina, o răşină schimbătoare de ioni care împiedică absorbţia intestinală a acizilor biliari, deviază metabolismul sterolilor către formarea acestor acizi, micşorînd indirect sinteza colesterolului. Toate aceste medicamente pot scădea colesterolemia şi beta-lipoproteinele (bogate în colesterol), crescute în anumite tipuri de hiperlipoproteinemie cu risc aterogen.

Heparina favorizează *desfacerea kilomicronilor,* ca urmare a activării unei lipoproteinlipaze tisulare. Ea poate clarifica serul lactescent.

2.2.4. INFLUENŢAREA METABOLISMULUI CELULAR PRIN INTERMEDIUL AMP-ULUI CICLIC

Acidul 3′,5′-adenozinmonofosforic (AMP_c) funcţionează ca intermediar — *mesager secund* — între anumiţi hormoni sau medicamente (*mesageri primi*) şi efectele lor celulare. Adrenalina şi noradrenalina (efecte beta), unele prostaglandine (PGE_1), ACTH-ul, hormonul luteinizant, TSH-ul, vasopresina, glucagonul, hormonul paratiroidian *cresc cantitatea de* AMP_c intracelular. Aceste substanţe se fixează pe receptori specifici situaţi pe suprafaţa exterioară a membranei celulare (la nivelul celulelor ţintă — de exemplu celulele corticosuprarenale pentru ACTH sau anumite structuri efectoare pentru catecolamine); acţionarea receptorilor determină creşterea activităţii *adenilciclazei,* care catalizează transformarea ATP-ului în adenilat ciclic. AMP_c astfel format difuzează în celulă, unde activează proteinkinaze cu funcţii biochimice importante: intervin în sinteza acizilor nucleici şi proteinelor, în transportul membranar (controlează mişcarea ionilor de calciu), în secreţia microtubulară. Consecinţele metabolice diferă cantitativ şi calitativ cu substanţa activă şi cu celulele ţintă, ceea ce explică efectele diferite ale hormonilor şi medicamentelor. În cazul catecolaminelor, de exemplu, acumularea de adenilat ciclic provoacă stimularea procesului de fosforilare, cu activarea consecutivă a glicolizei, şi stimularea unei gliceridlipaze, cu eliberarea de acizi graşi din ţesutul adipos; aceasta determină, printre altele, efectul energogen al catecolaminelor.

O altă modalitate de creştere a cantităţii de AMP_c constă în inhibarea *fosfodiesterazei,* enzimă care degradează adenilatul ciclic în AMP. Cafeina şi ceilalţi alcaloizi xantinici inhibă fosfodiesteraza; AMP_c care se acumulează este foarte probabil responsabil de unele efecte farmacologice ale xantinelor (stimularea miocardică, excitaţia centrală). Tiroxina măreşte de asemenea cantitatea de adenilat ciclic din celule.

Scanned with OKEN Scanner

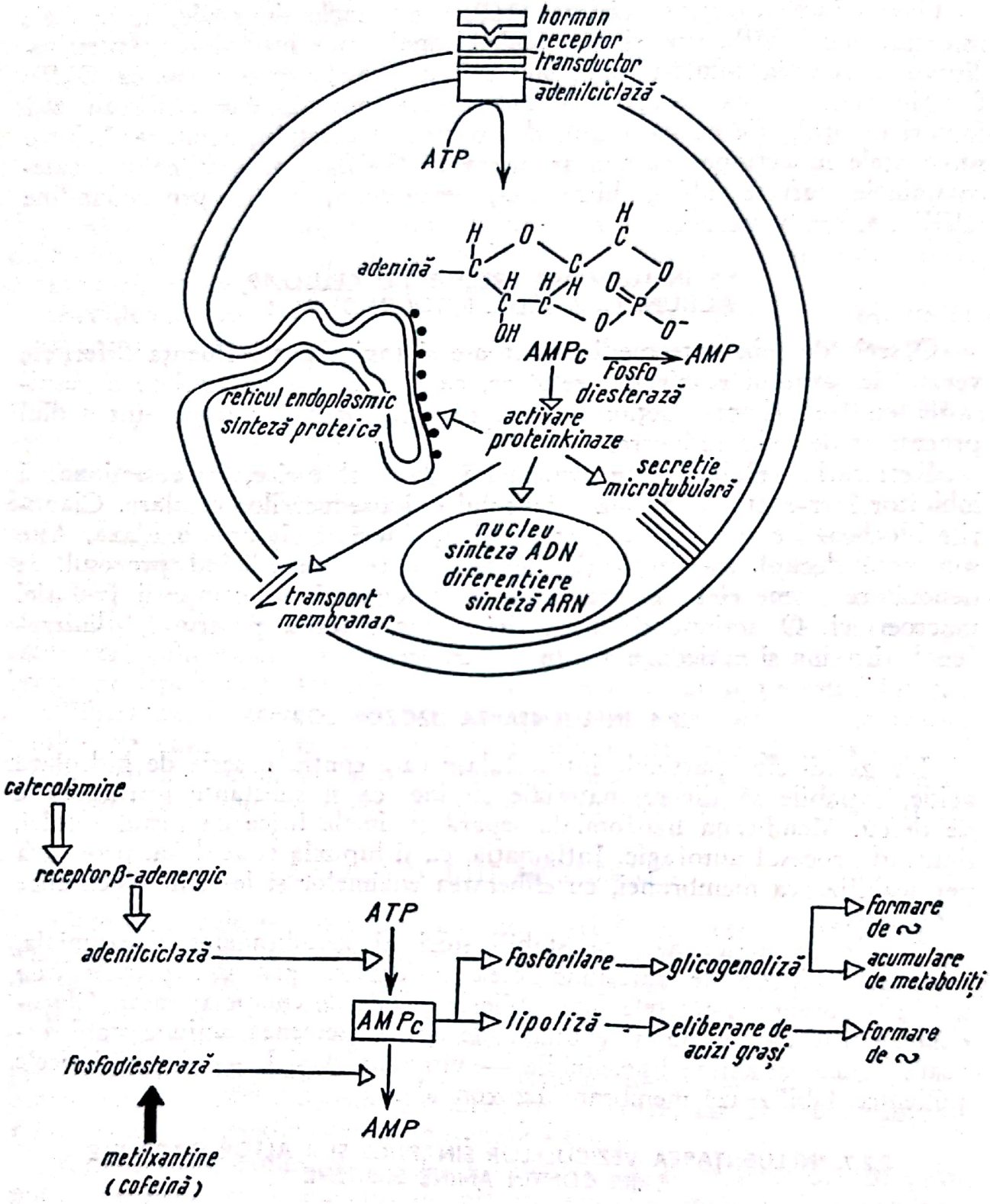


Fig. 17. **Dispoziția biochimică și funcțiile metabolice ale adenilatului ciclic (AMP_c), la vertebrate. Jos sînt redate schematic acțiunile metabolice ale catecolaminelor și cafeinei, mediate de adenilatul ciclic.**

Guanozinmonofosfatul ciclic (GMP_c), alt nucleotid ciclic, ar alcătui, împreună cu AMP_c, un sistem bidirecţional, care intervine în metabolismul şi funcţia celulară prin efecte contrare. Se presupune că GMP funcţionează fie ca mesager secund pentru anumiţi hormoni sau alţi factori umorali, fie ca mecanism de control al efectului acestora. Printre substanţele în acţiunea cărora ar interveni GMP_c sînt acetilcolina, catecolaminele (efecte alfa), histamina, serotonina, unele prostaglandine ($PGF_{2\alpha}$), oxitocina.

2.2.5. INFLUENŢAREA RESPIRAŢIEI CELULARE, ACŢIUNI LA NIVELUL MITOCONDRIILOR

O serie de substanţe medicamentoase şi toxice pot influenţa diferitele verigi ale lanţului respiraţiei celulare, ca şi procesul de cuplare a respiraţiei cu fosforilarea, acţionînd asupra mitocondriilor, care sînt sediul proceselor de oxidoreducere.

Respiraţia celulară este deprimată de barbiturice, care acţionează inhibitor într-o etapă iniţială a lanţului oxidoreducerilor celulare. Cianurile blochează etapa finală a acestui lanţ, blocînd citocromoxidaza. Alte substanţe decuplează respiraţia de fosforilare, împiedicînd procesul de depozitare a energiei, rezultată din oxidoreduceri, în compuşii fosfatici macroergici. O acţiune de acest tip a fost descrisă pentru 2,4-dinitrofenol, tiroxină şi anticoagulantele cumarinice.

2.2.6. INFLUENŢAREA LIZOZOMILOR

Lizozomii sînt particule intracelulare care conţin o serie de hidrolaze acide, capabile să digere materiale străine ca şi substanţe intracelulare de deşeu. Membrana lizozomială separă enzimele litice de restul celulei, limitînd procesul autofagic. Inflamaţia, ca şi hipoxia şi acidoza, provoacă permeabilizarea membranei, cu eliberarea enzimelor şi leziunii biochimice consecutive.

Cortizonii acţionează ca stabilizatori ai membranelor lizozomiale, protejînd celulele de agresiune, ceea ce explică probabil proprietăţile antiinflamatoare şi efectele favorabile în stările de colaps avansat. Clorochina, antihistaminicele şi fenotiazinele au de asemenea acţiune stabilizatoare. Unele vitamine liposolubile — vitamina A şi E — şi antibioticele polienice, labilizează membrana lizozomială.

2.2.7. INFLUENŢAREA VEZICULELOR SINAPTICE ŞI A ALTOR ORGANITE CARE CONŢIN AMINE BIOGENE

Anumite celule cuprind formaţiuni veziculare sau granulare delimitate de membrane, care conţin substanţe fiziologice, în majoritate amine biogene — acetilcolină, catecolamine, histamină, 5-hidroxitripta-

Scanned with OKEN Scanner

mină — într-o formă inactivă. Aceste amine biogene pot fi eliberate sub formă activă, funcționînd ca mediatori chimici la nivelul unor sinapse sau avînd alte funcții biologice. Dispoziția lor fiziologică și biochimică poate fi modificată prin intervenție medicamentoasă.

2.2.7.1. VEZICULELE SINAPTICE COLINERGICE

Terminațiile colinergice cuprind numeroase vezicule sinaptice cu un diametru de 400—500 Å, conținînd circa 2 000 molecule de acetilcolină, corespunzător unei concentrații de 0,15 M.

Acetilcolina este sintetizată din colină și acetat activ (provenit de la acetilcoenzima A) sub influența catalitică a colinacetilazei. Sinteza poate fi blocată prin hemicolinium și trietilcolină, analogi ai colinei, care împiedică prin competiție transportul colinei la locul de sinteză. Consecutiv, conținutul veziculelor sinaptice diminuează.

Veziculele eliberează acetilcolina în fanta sinaptică. Procesul este lent în repaus, cînd se eliberează cuante de acetilcolină conținută în cîte o veziculă, cu o frecvență de aproximativ 1/secundă. Impulsul nervos mărește considerabil eliberarea — într-o milisecundă se sparg 200—300 vezicule — cantitatea de acetilcolină fiind suficientă pentru declanșarea efectului specific la nivel postsinaptic, unde mediatorul se fixează pe receptorii colinergici, provoacă modificarea echilibrului ionic de membrană cu depolarizare sau hiperpolarizare, respectiv excitație sau inhibiție.

Eliberarea de acetilcolină este favorizată prin creșterea concentrației ionilor de calciu; lipsa acestor ioni și plusul de ioni de magneziu o inhibă. Toxina botulinică și beta-bungarotoxina *blochează eliberarea* acetilcolinei provocînd paralizia sinapselor colinergice prin *bloc presinaptic.*

2.2.7.2. VEZICULELE ADRENERGICE

Catecolaminele se găsesc în cantități mari în celulele cromafine și în terminațiile neuronilor adrenergici. Ele sînt depozitate sub formă inactivă, probabil legate de ATP (4 molecule la o moleculă de ATP), în vezicule cu diametrul de 450 Å (vezicule cu sîmbure dens) și 600—1 200 Å, pentru terminațiile adrenergice, ca și în vezicule mai mari, de 1 000—5 000Å, pentru celulele medulosuprarenale. În terminațiile adrenergice veziculele conțin circa 15 000 molecule noradrenalină fiecare, iar în medulosuprarenală conțin adrenalină sau noradrenalină 0,6 M.

Sinteza catecolaminelor începe în citoplasmă și se continuă în granulele de depozitare. Punctul de plecare este un aminoacid, l-tirozina, care este hidroxilată sub influența tirozinhidroxilazei, formînd l-dopa. În continuare, dopadecarboxilaza transformă dopa în dopamină, iar aceasta formează l-noradrenalină sub influența dopamin-beta-hidroxilazei.

Scanned with OKEN Scanner

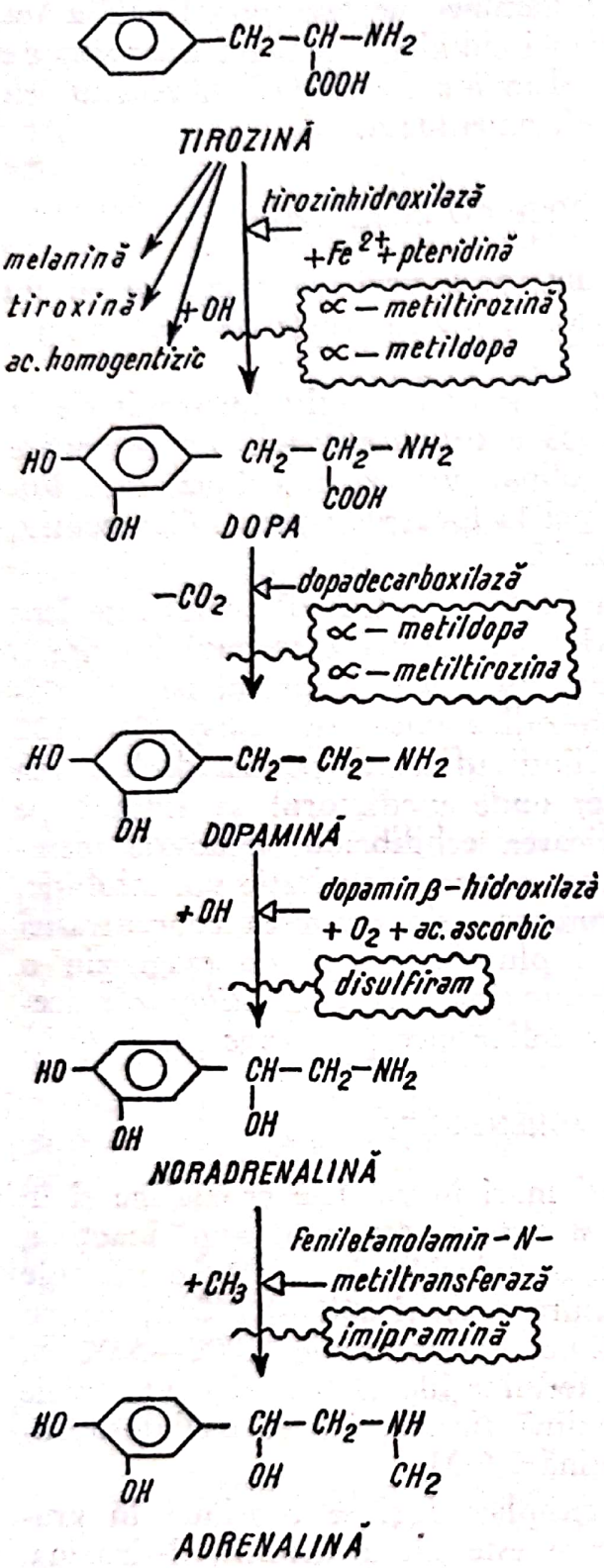


Fig. 18. **Etapele biosintezei catecolaminelor fiziologice şi interferarea lor chimică.**

La rîndul ei, noradrenalina poate fi metilată la gruparea amino, reacţie catalizată de feniletanol-N-metiltransferază, cu formare de adrenalină. Punctul terminal al sintezei este noradrenalina pentru terminaţiile neuronale adrenergice (din periferia simpatică şi din sistemul nervos central), adrenalina şi noradrenalina pentru celulele medulosuprarenale şi dopamina pentru neuronii dopaminergici (în sistemul nervos central).

Există un echilibru între sinteza şi utilizarea catecolaminelor, controlat de cantitatea de produs terminal — noradrenalina în exces exercită un efect inhibitor asupra tirozinhidroxilazei, deprimînd prima etapă a sintezei sale. Sinteza poate fi interferată medicamentos la nivelul dopadecarboxilazei de către alfa-metildopa, analog al dopa care intră în competiţie cu aceasta pentru enzimă şi se interpune în procesul de sinteză. Rezultă alfa-metilnoradrenalină, un *fals mediator chimic* care se depozitează în granule. Aşa s-ar explica acţiunea *inhibitoare simpatică centrală* exercitată de metildopa, care se foloseşte în scop antihipertensiv.

Stimularea simpatică cu frecvenţă mare sau impulsul nervos eliberează în fanta sinaptică cantităţi mari de noradrenalină. Fenomenul este dependent de prezenţa calciului ionic în lichidul extracelular; ionii de magneziu au acţiune antagonistă. Noradrenalina eliberată acţionează asupra receptorilor adrenergici alfa sau beta, provocînd modificări de membrană sau declanşînd reacţii bio-

Scanned with OKEN Scanner

chimice responsabile de efectul asupra structurii efectoare. Catecolaminele pot fi recaptate din lichidul extracelular în terminaţiile adrenergice. Trecerea prin membrana presinaptică, ca şi pătrunderea în granulele de depozit, se face datorită intervenţiei unor mecanisme transportoare active.

O serie de amine înrudite cu noradrenalina — amfetamina, tiramina şi alte *simpatomimetice cu acţiune indirectă* (spre deosebire de cele cu acţiune nemijlocită, directă asupra adrenoreceptorilor) — pătrund în terminaţiile simpatice, folosind mecanismul transportor specializat pentru catecolamine. Ele deplasează noradrenalina şi o eliberează în fanta sinaptică, provocînd efecte asemănătoare celor ale stimulării simpatice. Alte medicamente — *neurosimpatoliticele,* de felul rezerpinei sau guanetidinei — interferă cu procesul de eliberare a noradrenalinei din terminaţiile adrenergice, epuizînd depozitele sau împiedicînd eliberarea. Acţiunea rezerpinei se datoreşte, cel puţin în parte, blocării mecanismului transportor care asigură umplerea depozitelor granulare.

Noradrenalina liberă din terminaţiile adrenergice şi cea extraneuronală este în parte inactivată prin biotransformare. Metabolizarea este catalizată de două enzime principale — monoaminooxidaza şi catecol-O-metiltransferază. Este probabil că efectele farmacologice ale antidepresivelor *inhibitoare de monoaminooxidază* se datoresc deprimării activităţii acestei enzime, cu acumularea consecutivă de catecolamine în terminaţiile adrenergice din sistemul nervos central.

2.2.7.3. GRANULELE CU HISTAMINĂ

Histamina se găseşte în majoritate în mastocite, depozitată sub formă inactivă, legată de heparină, în granulele bazofile ale acestor celule. Histamina poate fi eliberată prin intervenţia unor factori fizici (de exemplu traumatisme, arsuri), chimici şi biologici (de exemplu reacţiile antigen-anticorp), exercitînd acţiuni caracteristice la nivelul diferitelor ţesuturi.

Există substanţe capabile, ca singur efect, să *elibereze histamina.* Astfel, compusul 48/80 (un produs de condensare a di- şi trimerilor de p-metoximetilfeniletilamină) eliberează histamina printr-un proces de schimb ionic; alt histaminoeliberator este compusul 1935 L (o butilamină substituită). O serie de medicamente — morfina, tubocurarina, reserpina, clorochina, diamidinele antiripanozomiazice — provoacă de asemenea eliberare de histamină, cu efecte manifeste la locul injecţiei (eritem, papule urticariene), sau sistemic (bronhospasm, hipotensiune etc.); simptomele clinice sînt mai frecvente la alergici.

2.2.7.4. ORGANITELE CU 5-HIDROXITRIPTAMINĂ

Plachetele, unele celule neuronale din sistemul nervos central şi celulele enterocromafine din tractul gastrointestinal conţin o amină biogenă

Scanned with OKEN Scanner

— 5-hidroxitriptamina (5-HT) sau serotonina — indolalchilamină care funcţionează probabil ca mediator cu funcţii inhibitoare la nivelul anumitor sinapse centrale. Serotonina se găseşte depozitată în granule într-o formă inactivă, posibil legată de ATP. Se presupune că împiedicarea depozitării 5-HT de către reserpină contribuie la efectele centrale, de tip neuroleptic, ale alcaloidului. Inhibarea descărcării neuronilor triptaminergici de către LSD explică, probabil, parte dintre efectele acestui toxic (de exemplu efectul halucinogen).

2.2.8. INFLUENŢAREA MEMBRANEI CELULARE

Multe medicamente acţionează la nivelul membranei celulare, pe care o pot influenţa direct, sau ca urmare a acţionării unor receptori specifici. Pot rezulta modificări de permeabilitate, poate fi influenţată activitatea unor sisteme enzimatice, sau membrana poate fi complet dezorganizată.

Modificarea permeabilităţii ionice a membranei are drept consecinţă redistribuirea ionilor în mediul intra- şi extracelular, depolarizare sau hiperpolarizare, respectiv fenomene excitatoare sau inhibitoare. Anumite toxine reprezintă instrumente importante de studiu în acest domeniu — *batrachotoxina*, care creşte selectiv conductanţa pentru sodiu, *tetradotoxina* şi *saxitoxina*, care blochează canalele pentru sodiu fără să le afecteze pe cele pentru potasiu, *grayanatoxinele*, care deschid canalele ionice neselectiv.

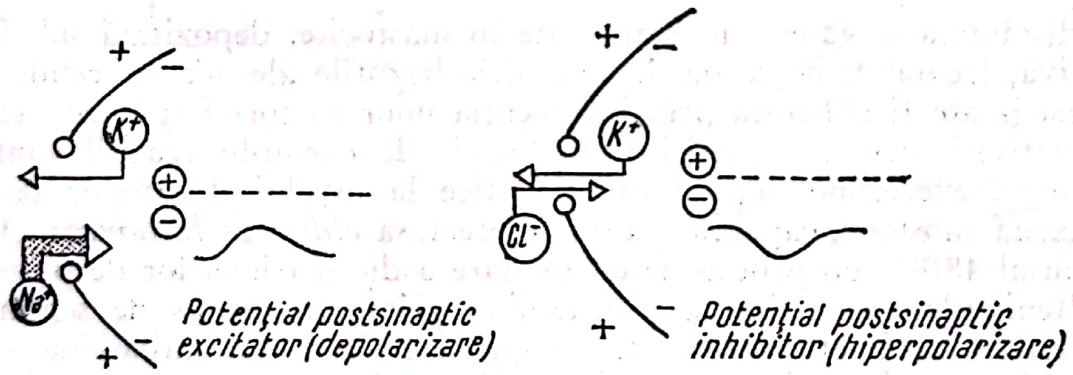


Fig. 19. Fenomenele de membrană — permeabilizare, transfer ionic diferenţiat, depolarizare cu excitaţie, hiperpolarizare cu inhibiţie — care pot fi provocate de medicamente.

Efectele acetilcolinei şi ale medicamentelor agoniste în domeniul colinergic se datoresc *creşterii permeabilităţii membranei* pentru cationii de dimensiuni mici, declanşată de acţionarea receptorilor colinergici de pe membranele postsinaptice. În cazul efectelor excitatorii, pătrunderea în celulă a ionilor de sodiu (cu cel mai ridicat gradient electrochimic) pro-

Scanned with OKEN Scanner

voacă depolarizare şi potenţial postsinaptic excitator, care cînd atinge un nivel critic generează potenţialul de acţiune. Efectelor colinergice inhibitorii le corespunde o creştere a permeabilităţii, selectiv pentru ionii de potasiu sau clor, cu efluxul acestora, hiperpolarizare, potenţial postsinaptic inhibitor. Efectele alfa-adrenergice sînt consecutive tot modificării permeabilităţii de membrană. Atît pentru acetilcolină cît şi pentru noradrenalină, un rol important în fenomenele de membrană îl au ionii de calciu — contracţia colinergică şi alfa-adrenergică a unor muşchi netezi, procesele secretorii, sînt dependente de aceşti ioni.

O altă modalitate de acţiune constă în *influenţarea pompelor active* care asigură compoziţia ionică a mediului intracelular. În cazul glicozidelor tonicardiace, de exemplu, efectul de creştere a forţei contractile s-ar datora stimulării unei ATP-aze sarcoplasmice transportoare de ioni de calciu, iar efectul de favorizare a automatismului ectopic, inhibării unei ATP-aze sarcolemice transportoare de ioni de potasiu. Consecutiv creşte disponibilitatea intracelulară de Ca^{2+} pentru mecanismul contractil, iar celulele miocardice sînt sărăcite în K^{+}.

Alte substanţe acitonează brutal asupra membranelor celulare, pe care le *alterează*, împiedicîndu-le funcţiile fiziologice. Aşa se explică efectul bactericid sau fungicid al unor antibiotice — polimixine, antibiotice polienice (nistatină, amfotericină B) — sau al unor dezinfectante.

2.3. EFECTUL FARMACOLOGIC ÎN CADRUL MECANISMELOR INTEGRATIVE BIOCHIMICE, FIZIOLOGICE ŞI FIZIOPATOLOGICE

Acţiunea farmacologică la nivel molecular, acţiunea primară, reprezintă numai un element declanşator al unor reacţii complexe de ordin biochimic, umoral, nervos, care generează efectul farmacologic în cadrul interrelaţiilor complexe ale organismului, privit ca un întreg. Fenomenele se dezvoltă în cascadă, cuprinzînd celulele, ţesuturile, organele şi sistemele, declanşînd reacţii şi contrareacţii, în forme integrate.

Secvenţele biochimice sînt modulate sau controlate de mecanisme extrinseci lor sau de procese intrinseci, care asigură reglări automate. Una din etape poate avea o capacitate limitată, în funcţie, de exemplu, de disponibilitatea unei enzime. Deseori intervin *reglări de tip retroaferent* — concentraţia produsului final este menţinută în limite homeostatice datorită acţiunii inhibitoare a însuşi acestui produs asupra uneia din secvenţele formării lui. Creşterea sau diminuarea, prin acţiune medicamentoasă, a cantităţii de metabolit final, poate face să intervină asemenea mecanisme compensatorii, determinînd uneori adaptarea sau toleranţa sistemului biochimic la acţiunea medicamentului.

Scanned with OKEN Scanner

Formarea şi secreţia unor hormoni este controlată tot prin mecanisme *feedback*. Aceasta explică, de exemplu, de ce antitiroidienele de sinteză au oarecare efect guşogen — ele inhibă formarea hormonilor tiroidieni, cu scăderea nivelului sanguin al acestora, ceea ce determină diminuarea influenţei inhibitoare asupra sistemului hipotalamo-hipofizar, creşterea secreţiei de hormon tireotrop, stimularea cu mărirea volumului tiroidei. Cortizonii provoacă deprimarea funcţiei corticosuprarenale, chiar atrofia glandei, deoarece surplusul acestor preparate hormonale în sînge inhibă sistemul hipotalamo-hipofizar, cu scăderea consecutivă a secreţiei hipofizare de corticotrofină.

În general, în condiţiile deprimării unor sisteme fiziologice, structurile dependente se *adaptează* prin creşterea funcţionalităţii. Denervarea vegetativă prin mijloace chimice este urmată de creşterea reactivităţii structurilor postsinaptice la mediatorul chimic, ca urmare a măririi cantităţii de receptori disponibili, în condiţiile deficitului transmisiei sinaptice. Uneori, după încetarea efectului farmacologic, mecanismele care îl compensau persistă declanşînd fenomene de *rebound*. Aceasta este probabil explicaţia sindromului de abstinenţă, care apare la persoanele dependente după oprirea administrării drogului.

Reflexele compensatorii reprezintă o altă modalitate de reacţie la acţiunea medicamentelor. Intervenţia acestor mecanisme este evidentă mai ales în domeniul aparatului circulator. Acţiunea hipotensivă, de exemplu, declanşează reflexe cardiostimulatorii, cu creşterea debitului bătaie şi favorizează mărirea volumului circulant. Invers, mărirea presiunii arteriale, prin noradrenalină de exemplu, declanşează reflexe cardioinhibitorii, bradicardizante, care pot masca acţiunea tahicardizantă directă a medicamentului.

Starea fiziologică a unor organe sau sisteme poate fi de mare importanţă pentru efectul farmacologic. Conform *„legii valorii iniţiale"*, cu cît funcţia unui sistem are valoare mai mare, cu atît efectul substanţelor care o stimulează este mai slab iar cel al substanţelor care o deprimă este mai puternic. Aşa se explică, de exemplu, de ce acţiunea substanţelor relaxante ale musculaturii netede este mai puternică în stările spastice. De asemenea efectul medicamentos este mai evident cînd se exercită în acelaşi sens cu tendinţele fiziologice — hipnoticele sînt mai active seara la culcare, antipireticele sînt mai eficace cînd febra tinde să scadă etc. Disponibilitatea funcţională a sistemului acţionat de medicament poate fi determinantă — de exemplu sulfamidele antidiabetice, care acţionează prin stimularea secreţiei pancreatice de insulină, sînt ineficace cînd pancreasul endocrin este epuizat, în diabetul juvenil.

Expunerea anterioară la medicamente poate modifica reacţia organismului şi complica relaţiile doză-efect. Acesta este cazul substanţelor care provoacă modificări ireversibile la locul de acţiune — de exemplu agen-

Scanned with OKEN Scanner

ţii alchilanţi cu proprietăţi anticanceroase, cancerigene sau mutagene. O situaţie particulară este aceea a substanţelor antigenice, care sensibilizează organismul şi, administrate repetat, pot fi cauză de reacţii alergice de diferite tipuri.

O serie de *stări patologice* pot modifica efectul medicamentelor, atît prin interferarea cineticii acestora în organism, cît şi datorită unei reactivităţi tisulare deosebite. Astfel, în insuficienţa renală, mai ales în cea cronică, efectul tahicardizant al atropinei este scăzut, vasele răspund mai slab la angiotensină şi vasopresină, efectul hormonului paratiroidian la nivelul oaselor este diminuat, organismul este relativ rezistent la acţiunea vitaminei D, răspunsul la insulină şi tolbutamidă este întîrziat şi prelungit, sensibilitatea la tiopental este crescută, androgenii sînt mai activi ca stimulanţi ai eritropoiezei, toxicitatea digitalicelor este mărită, dozele mari de penicilină pot provoca convulsii şi comă. Hipotiroidienii au o sensibilitate scăzută faţă de multe medicamente, dar răspunsul la digoxină este crescut, iar frecvenţa reacţiilor extrapiramidale la fenotiazine este mai mare decît obişnuit; hipertiroidienii sînt foarte sensibili la catecolamine (reacţiile adverse cardiace sînt frecvente), dar răspund slab la digoxină. Un alt exemplu este cel al copiilor cu boală Down, care sînt foarte sensibili la atropină.

Situaţia clinică, care asociază factori ca stimularea senzorială (prin spectaculozitatea actului terapeutic, durerea provocată etc.), atitudinea medicului, motivarea prealabilă şi ambianţa socială, influenţează mult efectele medicamentelor. Elementul subiectiv, *efectul palcebo*, se situează uneori pe prim plan, interferînd aprecierea exactă a eficacităţii şi securităţii medicamentelor. De aceea, metodologia farmacologiei clinice include o serie de măsuri în vederea eliminării interferenţelor subiective. Terapeutul, în schimb trebuie să folosească factorii subiectivi, în măsura în care aceştia contribuie la ameliorarea stării bolnavului.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ALBERT A. — Relations between molecular structure and biological activity *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1971, *11*, 13; ARIENS E. J. — Molecular Pharmacology, Aca demic Press, New York, 1964; ARIENS E. J. — Drug levels in the target tissue and effect, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1974, *16*, 1, partea a 2-a, 155; BACQ Z. M. (red.) — Fundamentals of Biochemical Pharmacology, Pergamon Press, Oxford, 1971, BEERS W. H., REICH E. — Structure and activity of acetylcholine, *Nature*, 1970, *228*, 917; BURGEN A. S. V. — Receptor mechanisms, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1970, *10*, 7; CAVALLITO C. J. — Some relationships between chemical structure and pharmacological activities, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1968, *8*, 39; CUTHBERT A. W. — Membrane lipids and drug action, *Pharmacol. Rev.*, 1967, *19*, 59; EHRENPREIS J. H., FLEISCH J. H., MITTAG T. W. — Approaches to the molecular nature of pharmacological receptors, *Pharmacol. Rev.*, 1969, *21*, 131; GOLDSTEIN A., ARONOW L., KALMAN S. N. — Principles of Drug Action, ed. a II-a, Wiley, New York, 1974, p. 1—127; LOEWENTHAL D. T. —

Scanned with OKEN Scanner

Tissue sensitivity to drugs in disease states, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, *58*, 5, 1 111; MAUTNER H. G. — Pharmacological receptors, *Pharmacol. Rev.*, 1968, *20*, 49; MOREL F. — L'adénosine monophosphate cyclique, médiateur intracellulaire de l'action de nombreuses hormones, *Triangle*, 1969, *9*, 4, 119; NEWTON B. A. — Chemotherapeutic compounds affecting DNA structure and function, *Adv. Pharmacol.*, 1970, *8*, 150; PORTER E., O'CONNOR M. (red.) — Molecular Properties of Drug Receptors, Ciba Foundation Symposium, Churchill, Londra 1970; PORTOGHESE P. S. — Relationships between stereostructure and pharmacological activities, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1970, *10*, 51; *** — Proceedings of the Sixth International Congress of Pharmacology, Helsinki 1975, vol. I (red. Tuomisto J., Paasonen M. K.); RANG H. P. — Drugs receptors and their function, *Nature*, 1971, *231*, 91; ROBERTIS E. D. — Molecular biology and synaptic receptors, *Science*, 1971, *171*, 963; SCHADE J. P. — Le fonctionnement du système nerveux, *Rassegna*, 1973, *5*, 1, 8; WAUD D. R. — Pharmacological receptors, *Pharmol Rer.*, 1968, 20, 49.

3. PROBLEME GENERALE DE FARMACOTOXICOLOGIE, REACȚIILE ADVERSE LA MEDICAMENTE

Reacțiile adverse provocate de medicamente sînt reacții neplăcute și/sau dăunătoare, nedorite și adesea neașteptate de către medic și bolnav. Frecvența acestor reacții a crescut mult în ultimele decenii, ca un revers negativ al numărului din ce în ce mai mare de medicamente active, la dispoziția populației și a extinderii considerabile a asistenței medicale. Această situație poate fi încadrată în procesul mai general de poluare chimică progresivă a mediului înconjurător, care a devenit îngrijorătoare mai ales în țările cu industrie foarte dezvoltată și care necesită măsuri de protecție eficiente.

Frecvența globală a reacțiilor adverse, în raport cu numărul bolnavilor tratați, este considerată actualmente ca fiind cuprinsă între 8 și 13,6%, frecvența accidentelor care impun oprirea tratamentului fiind de 4—8%; 3—4% dintre reacțiile adverse sînt grave, dar rareori mortale. Se apreciază că circa 5% din internările în spital se datoresc reacțiilor adverse medicamentoase, iar 15—20% dintre bolnavii spitalizați dezvoltă reacții adverse la cel puțin unul dintre medicamentele primite în spital. Riscul cel mai mare îl prezintă antibioticele și medicamentele cardiovasculare.

Scanned with OKEN Scanner

Pericolul reacţiilor adverse impune o testare experimentală, preclinică, îngrijită, a oricăror substanţe cu perspective de folosire terapeutică, urmărirea atentă a eventualelor reacţii adverse în timpul încercării clinice a medicamentelor noi, ca şi măsuri riguroase de farmacovigilenţă, pe tot parcursul folosirii terapeutice largi a tuturor medicamentelor.

După mecanismul lor, reacţiile sau efectele adverse se pot clasifica în următoarele grupe: efecte toxice, efecte teratogene, mutagene şi cancerigene, efecte idiosincrazice şi efecte alergice. În condiţii clinice, stabilirea ştiinţifică, de certitudine, a tipului reacţiei adverse nu este întotdeauna posibilă.

Toleranţa (inclusiv tahifilaxia) şi dependenţa sînt considerate, de asemenea, printre efectele nedorite ale medicamentelor.

3.1. EFECTELE TOXICE ALE MEDICAMENTELOR, REACŢIILE ADVERSE DE TIP TOXIC

3.1.1. TOXICITATEA MEDICAMENTELOR

Efectele toxice sînt efecte dăunătoare provocate de dozele mari de medicament, care se manifestă prin tulburări funcţionale sau leziuni şi pot provoca, în caz extrem, moartea. În condiţii clinice, *reacţiile adverse de tip toxic* sînt dependente de doză şi apar la toate persoanele cărora li se administrează cantităţi de medicament ce depăşesc limitele terapeutice.

Efectele toxice sînt datorite uneori exagerării efectelor farmacologice: de exemplu coma barbiturică este consecinţa extremă a acţiunii deprimante centrale, după cum hemoragiile provocate de anticoagulantele cumarinice urmează scăderii excesive a valorii protrombinei. Alteori efectele toxice sînt fără legătură aparentă cu cele terapeutice: de exemplu voma provocată de digitalice, acţiunea iritantă locală a sărurilor de fier sau ototoxicitatea streptomicinei.

Efectele toxice, ca şi efectul letal, sînt considerate ca efecte de tip *cuantal,* fiind caracterizate prin prezenţa sau lipsa lor, corespunzător unor acţiuni care ascultă de legea tot sau nimic. Aceste efecte pot fi exprimate cantitativ atunci cînd sînt observate asupra unui colectiv. Dacă, de exemplu, se cercetează acţiunea letală a unui medicament asupra unei colectivităţi de animale, se observă că răspunsurile se încadrează în curba normală de distribuţie a variabilităţii într-o populaţie. Sensibilitatea majorităţii animalelor este asemănătoare, dar există indivizi cu sensibilitate mai mică şi indivizi mai rezistenţi. Curba cuantală log doză-efect are forma de clopot al cărui vîrf exprimă doza la care răspund 50% dintre animale, respectiv *DE50 (doza eficace 50)* în cazul

Scanned with OKEN Scanner

unui efect farmacologic de tip tot sau nimic, *DT50 (doza toxică 50)* în cazul unui efect toxic de acelaşi tip, sau *DL50 (doza letală 50)* în cazul efectului letal. Clopotul este mai plat sau mai ascuţit în funcţie de dispersia mai mare sau mai mică a rezultatelor individuale în jurul mediei, exprimată prin deviaţia standard. Se consideră a avea o reac-

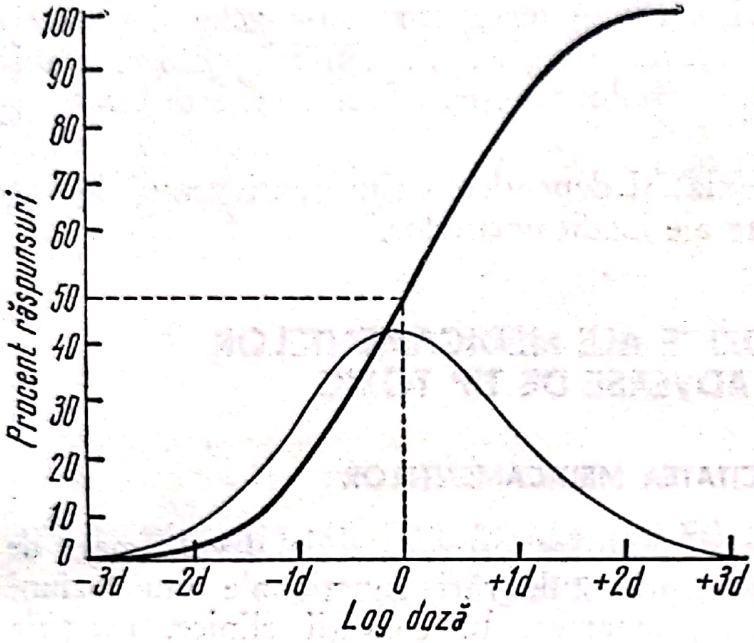


Fig. 20. Curba log doză-efect în cazul efectelor cuantale. Curba, sub formă de clopot, corespunde distribuţiei normale a variaţiilor individuale de sensibilitate, iar curba sigmoidă prezintă aceeaşi distribuţie în mod cumulativ; pe abscisă log doză este exprimat în unităţi de deviaţie standard (d), 0 reprezentînd DE 50, DT 50 sau DL 50 (după Goldstein A., Aronow L., Kalman N.S. — Principles of Drug Action, ed. a II-a, p. 379, fig. 5—7, Wiley, New-York, 1974).

tivitate obişnuită animalele care răspund la doze situate între ± 2 deviaţii standard în jurul DE50 (respectiv DT50 sau DL50), restul reprezentînd excepţiile, cu sensibilitate foarte mare sau foarte mică.

În practică se determină cumulativ numărul animalelor care răspund, pe măsura creşterii dozei. Prezentarea grafică cumulativă a distribuţiei normale redă, pentru fiecare doză, procentul de răspunsuri la doza respectivă şi la toate dozele mai mici administrate. Analiza curbei cumulative, de formă sigmoidă, corespunzătoare relaţiei log doză-efect (cuantal), arată că la începutul şi sfîrşitul curbei creşterea dozei duce la creşteri mici ale efectului procentual, un număr mare de factori întîmplători influenţînd răspunsul unui număr mic de animale (cele foarte sensibile sau foarte rezistente). În porţiunea de mijloc, creşteri mici ale dozei provoacă creşteri mari ale procentului de răspuns. În această zonă, cea mai reprezentativă din punct de vedere biologic şi cea mai semnificativă din punct de vedere statistic, se situează doza la care răspund 50% dintre indivizii colectivităţii cercetate — DE50, DT50 sau DL50. Curba sigmoidă poate fi aplatizată, pentru a obţine o dreaptă mai uşor maniabilă, folosind metoda probitului sau o metodă grafică.

Stabilirea relaţiilor cantitative între doză şi efectul terapeutic urmărit, respectiv între doză şi efectul toxic sau letal, furnizează in-

Scanned with OKEN Scanner

formaţii asupra *securităţii* sau tolerabilităţii unui medicament. Cu cît *indicele terapeutic*, adică raportul DT50/DE50 (sau DL50/DE50), este mai mare, cu atît riscul toxic este mai mic. În general se apreciază că o substanţă nouă poate fi încercată clinic dacă are un indice terapeutic, stabilit experimental la animale de laborator, mai mare

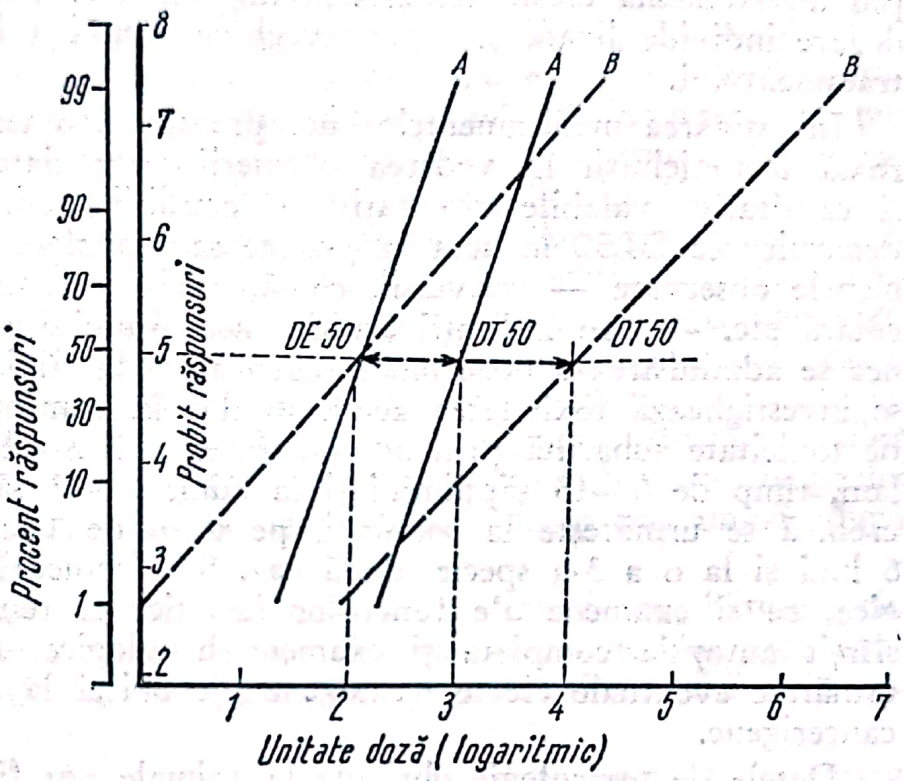


Fig. 21. Curbele cumulative log doză-probit efect terapeutic şi efect toxic, pentru două medicamente ipotetice, A şi B.

de 10. În realitate multe dintre medicamentele clasice, foarte utile — de exemplu digitalicele sau opiaceele — au indici terapeutici mai mici decît 10. Alt indice, mai apropiat de realitatea clinică, dar mai greu de stabilit, este cel reprezentat de raportul dintre doza toxică minimă şi doza terapeutică maximă — DT1/DE99.

O pantă mică a curbelor log doză-efect terapeutic sau log doză-efect toxic favorizează suprapunerea unei porţiuni a celor 2 curbe, după cum o pantă abruptă corespunde unei distanţe mici între dozele extreme, ambele situaţii exprimînd un risc crescut de reacţii toxice. Însăşi curba normală de distribuţie a variabilităţii evidenţiază, prin extremitatea sa stîngă, existenţa unor indivizi foarte sensibili, care reacţionează la doze mici, deci pentru care există posibilitatea ca dozele terapeutice obişnuite să se situeze în domeniul toxic, provocînd reacţii adverse de acest tip.

Fenomene toxice pot apare şi în condiţii de *supradozare relativă*, datorită fie unei disponibilităţi farmaceutice superioare, care permite absorbţia unor cantităţi mai mari de medicament decît în mod obişnuit,

Scanned with OKEN Scanner

fie inactivării sau eliminării necorespunzătoare a medicamentului — de exemplu la bolnavi cu insuficiență hepatică sau cu insuficiență renală —, ceea ce duce la realizarea unor concentrații sanguine exagerate. De asemenea, trebuie avut în vedere că anumite stări patologice favorizează apariția efectelor toxice chiar la concentrațiile terapeutice — de exemplu hipokaliemia crește toxicitatea digitalicelor. Toate acestea impun o dozare individualizată și o supraveghere atentă a bolnavilor în timpul tratamentului.

Investigarea medicamentelor noi presupune o testare preclinică riguroasă a toxicității în vederea obținerii unor date de ordin calitativ și cantitativ, valabile orientativ în condițiile clinice. Se începe prin determinarea DL50 în acut la șoarece sau șobolan, cu care ocazie fenomenele observate — convulsii, comă, oprirea respirației, paralizie musculară etc. — dau indicații asupra mecanismului toxicității. De asemenea se administrează doze unice foarte mari la cîini. Tot în această fază se investighează toxicitatea acută locală. În continuare se fac cercetări de toxicitate subacută prin administrarea a 3 niveluri de doze la șobolani, timp de 6—13 săptămîni și la cîini, 4—13 săptămîni. Toxicitatea cronică se urmărește la șobolani, pe timp de 1 an, la cîini, timp de 6 luni și la o a 3-a specie, după caz. Se efectuează examene hematologice, ca și examene ale funcțiilor hepatice și renale, repetate, iar la sfîrșit autopsia completă și examene histologice. Experimente speciale urmăresc eventuale efecte teratogene (de obicei la șobolani și iepuri) și cancerigene.

Datele de toxicologie obținute la animale pot fi transpuse numai cu aproximație la om, datorită deosebirilor mari între specii, privind mai ales procesele de biotransformare, responsabile de detoxificarea diferitelor substanțe active sau de formarea de metaboliți toxici. În plus, anumite simptome cu semnificație toxică — cefalee, depresie, ameteli, coșmaruri, tinitus, pirozis etc. — sînt proprii exclusiv omului. De aceea, atunci cînd se încearcă eficacitatea terapeutică, se începe cu doze mici, care sînt crescute progresiv, cu multă grijă, pînă la obținerea efectului dorit sau la apariția semnelor toxice minore. Urmărirea reacțiilor adverse trebuie continuată pe tot parcursul folosirii medicamentului. Nu au fost rare cazurile cînd un medicament reputat inițial ca lipsit de toxicitate, să se fi dovedit ulterior ca toxic, provocînd reacții adverse importante. Exemple de acest fel sînt agranulocitoza și anemia aplastică produse de cloramfenicol, care avînd o incidență mică (1/50 000—1/10 000) au fost decelate abia după 2 ani de folosire a antibioticului, leziunile neurologice produse de streptomicină, care apar de obicei numai cînd se face un tratament cronic, sau cefaleea provocată de indometacină, care nu a putut fi semnalată în studiile toxicologice la animale.

Scanned with OKEN Scanner

3.1.2. TRATAMENTUL INTOXICAȚIILOR

Măsurile nespecifice care se impun în cazul intoxicațiilor urmăresc împiedicarea sau întîrzierea absorbției toxicului, susținerea funcțiilor vitale, tratamentul nespecific al unor simptome periculoase și favorizarea eliminării toxicului

Cînd substanța toxică a fost ingerată și bolnavul este conștient, se recomandă provocarea vomei, mecanic sau prin substanțe vomitive (excepție fac intoxicațiile cu substanțe caustice, cînd există pericolul hemoragiei sau perforației esofagului sau stomacului); de asemenea se pot face spălături gastrice (intoxicația cu substanțe caustice, convulsiile, paralizia reflexelor laringotraheale constituie contraindicații). Administrarea orală de cărbune activat, sau de cantități mari de proteine, poate fi utilă datorită adsorbției toxicului și întîrzierii absorbției sale digestive. Dacă substanța nocivă a fost injectată subcutanat sau intramuscular, se recomandă aplicarea unui garou proximal de locul injecției. În cazul intoxicațiilor pe cale transcutanată, trebuie spălată pielea.

Susținerea funcțiilor vitale se face prin menținerea liberă a căilor respiratorii, eventual respirație artificială, și prin combaterea colapsului (lichide intravenos, noradrenalină, izoprenalină, fenoxibenzamină, după caz).

Dintre simptomele periculoase, convulsiile pot fi combătute prin barbiturice intravenoase (care sînt de ales, datorită efectului ușor controlabil), iar starea de agitație psihomotorie poate fi liniștită prin sedative puternice.

Alcaloza sau acidoza, provocate terapeutic, sînt uneori utile pentru redistribuirea în organism a unor toxice — acizi, respectiv baze organice, slabe. În intoxicația barbiturică, de exemplu, alcaloza provocată prin bicarbonat favorizează deplasarea toxicului dinspre creier spre plasmă.

Eliminarea toxicului poate fi crescută, după situație, prin diureză forțată, cu ajutorul manitolului sau ureii, alcalinizarea urinii (în intoxicațiile cu acizi organici slabi — de exemplu salicilații sau barbituricele cu acțiune de lungă durată), acidificarea urinii (în intoxicațiile cu baze slabe — de exemplu amfetamina), epurare pulmonară (hiperventilație asistată), hemodializă sau dializă peritoneală, exsanguinotransfuzie.

Tratamentul antidotic folosește substanțe care, prin diferite mecanisme, împiedică în mod specific efectele anumitor toxice.

Agenții chelatori formează cu ionii metalici complexe stabile, inactive. Acesta este mecanismul acțiunii antidotice a dimercaprolului în intoxicațiile cu arsen, mercur, antimoniu, bismut, aur și taliu, a sodiu-calciu-edetatului în intoxicația cu plumb, a desferoxaminei în intoxicația cu fier. Alte antidoturi, care își datoresc efectul formării de complexe inactive, sînt protamina, care inactivează heparina, sau reactivatorii

Scanned with OKEN Scanner

de colinesterază (obidoxima, pralidoxima), care inactivează anticolinesterazicele organofosforice.

Un alt tip de antidotism se datorește competiției cu substanța toxică pentru anumiți receptori esențiali. Astfel pilocarpina și atropina, care acționează asupra receptorilor muscarinici, prima stimulator, cea de a doua blocant, sînt utile, una în intoxicația cu cealaltă. Anticolinesterazicele, de felul neostigminei, au efect antidotic în intoxicația cu curarizante antidepolarizante, permițînd deplasarea toxicului de pe colinoreceptorii plăcii terminale motorii, printr-un exces de acetilcolină. Tot prin antagonism competitiv acționează nalorfina și naloxona în intoxicația acută cu morfină și alte opiacee, ca și vitaminele K în hemoragiile provocate prin supradozarea anticoagulantelor cumarinice.

Sărurile de potasiu au efect antidotic în aritmiile ectopice digitalice, corectînd dezechilibrul ionic produs de glicozidele tonicardiace la nivelul miocardului. Leucovorina (acidul folinic) combate fenomenele toxice produse de antileucemicele antifolice, furnizînd factorul metabolic esențial, a cărui formare este inhibată de antifolice.

Unele antitoxice își datoresc efectul modificării metabolizării substanțelor toxice. Astfel alcoolul etilic este util în intoxicația cu alcool metilic deoarece diminuează, prin competiție (pentru alcooldehidrogenază), transformarea acestuia în formaldehidă și acid formic, responsabile în mare parte de fenomenele toxice.

Uneori tratamentul antidotic presupune intervenția unor mecanisme complexe. În intoxicația cu cianuri, de exemplu, se administrează la început nitrit de sodiu, care transformă hemoglobina în methemoglobină; aceasta are afinitate mare pentru ionii cian, formînd, în competiție cu hemoglobina, cianmethemoglobina netoxică. Tiosulfatul de sodiu, care se asociază nitritului, fixează ionii cian eliberați lent de cianmethemoglobină, tiocianatul netoxic rezultat eliminîndu-se.

3.2. EFECTELE TERATOGENE, MUTAGENE ȘI CANCERIGENE

Reacțiile adverse aparținînd acestor categorii nosologice pot fi considerate de natură toxică și sînt urmarea afectării celulelor germinative sau somatice, dependentă de doză. Ele se manifestă prin malformații congenitale, tulburări genetice, respectiv proliferare canceroasă.

3.2.1. EFECTELE TERATOGENE

Medicamentele sau toxicele teratogene, administrate femeii însărcinate, pot acționa selectiv asupra embrionului, mai puțin asupra fătului, modificîndu-i dezvoltarea și provocînd malformații. Ele tulbură pro-

Scanned with OKEN Scanner

cesele de multiplicare celulară, diferenţiere, migrare sau organogeneză. Majoritatea substanţelor teratogene acţionează asupra celulelor somatice ale embrionului, determinînd defecte ale unor viitoare organe sau sisteme. Efecte teratogene pot fi provocate şi de agenţii mutageni, care, administraţi în fazele iniţiale ale dezvoltării embrionare, afectează atît celulele germinative cît şi pe cele somatice.

În afara specificităţii chimice, care ţine de proprietăţile intrinseci ale substanţei, există o specificitate de vîrstă, determinantă pentru efectele teratogene, legată de momentul dezvoltării embrionare în care acţionează agentul teratogen. În faza iniţială a multiplicării celulare efectul este neelectiv şi, pentru dozele mari, poate duce la moartea embrionului. Perioada cea mai critică este cea de morfogeneză rapidă, cînd se formează organele şi intervin mecanisme inductoare complexe şi fragile, uşor de perturbat. La om, această perioadă începe aproximativ în a 20-a zi după fertilizare, odată cu iniţierea segmentării cefalocaudale a embrionului în somite, şi se prelungeşte pînă la sfîrşitul celei de a 3-a luni de sarcină. Sensibilitatea la acţiunea teratogenă devine foarte mică la sfîrşitul dezvoltării embrionare, cînd organogeneza este terminată în mare parte.

Factorii genetici pot fi importanţi pentru sensibilitatea la teratogene, pentru felul reacţiei la acestea. Ei determină diferenţe considerabile între specii. Un exemplu este cel al talidomidei, teratogen foarte periculos la om, dar care provoacă cu greu malformaţii la şobolani (sensibili numai în a 12-a zi a gestaţiei) şi la unele suşe de iepuri. După tragedia talidomidei, unele medicamente consacrate au fost investigate şi dovedite experimental ca teratogene la anumite specii de animale de laborator, dar studii retrospective îngrijite nu au reuşit să deceleze asemenea efecte la om. Totuşi determinarea teratogenităţii la animale este actualmente obligatorie înaintea încercării clinice a oricărui medicament nou, avînd valoare orientativă şi semnalînd eventuale pericole în acest domeniu. Factorii genetici, alături de tulburările echilibrului hormonal şi de stările carenţiale, contribuie şi la diferenţele individuale mari în reactivitatea la teratogene.

Dintre medicamentele folosite terapeutic, puţine prezintă, în mod real, pericol teratogen la om. Aminopterina şi metotrexatul, antifolice antileucemice, provoacă avort sau malformaţii severe; trimetoprimul, antifolic antimicrobian din compoziţia preparatului septrin, deşi nedovedit teratogen la om, prezintă riscuri din punct de vedere teoretic. Agenţii alchilanţi, analogii bazelor purinice şi pirimidinice şi alte citotoxice, pot avea efecte teratogene datorită proprietăţilor mutagene. Progestativele de sinteză (dar nu progesteronul), ca şi androgenii, administrate în doze mari timp îndelungat, provoacă (probabil în mai puţin de 1% din cazuri) masculinizarea fătului feminin. Pentru alte medicamente riscul teratogen, semnalat prin cîteva cazuri clinice de malformaţii, este

Scanned with OKEN Scanner

foarte mic; în această categorie sînt cuprinse barbituricele, acidul acetilsalicilic (aspirina), fenitoina şi amfetamina, care trebuie evitate în primul trimestru de sarcină. Pentru fier (la începutul sarcinii), antiacide şi nicotinamidă, au fost semnalate la om cîte un singur accident teratogen (deşi sînt medicamente larg folosite în timpul sarcinii), riscul real de teratogenitate fiind probabil foarte mic sau nul. Alte medicamente, capabile de a determina malformaţii congenitale la unele specii animale, dar nedovedite concludent ca teratogene la om (deşi s-au făcut studii retrospective largi) sînt: meclizina şi ciclizina (antihistaminice), cortizonii, unele sulfamide antidiabetice şi antibacteriene, griseofulvina, tetraciclina, compuşii organomercuriali, acidul boric. Cafeina, nicotina şi alcoolul, folosite cronic în doze mari, sînt considerate ca posibil periculoase pentru făt, dar riscul la om este probabil foarte mic sau nul. Pentru dietilamida acidului lisergic (sau LSD), un toxic stupefiant, au fost descrise cîteva cazuri de malformaţii congenitale, cînd mamele au folosit toxicul la începutul sarcinii. Plumbul, un agent poluant important al mediului urban, este posibil teratogen la om.

În afara efectelor teratogene, medicamentele pot afecta fătul, de obicei în ultima perioadă a sarcinii, datorită acţiunilor lor farmacologice sau toxice obişnuite. Astfel opiaceele, anestezicele generale, anestezicele locale, barbituricele, administrate mamei, deprimă sistemul nervos central şi pot împiedica respiraţia copilului la naştere. Nou-născuţii de la mame dependente la morfină sau alcool prezintă deseori semne de abstinenţă. Diazepamul, administrat mamei, este uneori cauză de hipotermie şi hipotonie la nou-născut, iar reserpina poate provoca congestie şi obstrucţie nazală, letargie, bradicardie. Cînd mamele iau tetraciclină către sfîrşitul sarcinii, copiii pot prezenta o coloraţie portocalie a dinţilor, după cum streptomicina poate determina, rareori, tulburări de auz la nou-născut. Tiazidele diuretice, anticoagulantele cumarinice, fenitoina, administrate mamei, pot fi cauză de accidente hemoragice la copil. Mamele care iau antitiroidiene pot naşte copii cu guşă, hipotiroidie şi deficienţe mintale.

3.2.2. EFECTELE MUTAGENE

O serie de substanţe sînt capabile să provoace mutaţii, adică modificări permanente ale genotipului, fie datorită alterării înguste a materialului genetic — mutaţii punctiforme —, fie ca urmare a ruperii sau altor alterări cromozomiale.

Agenţii mutageni pot interfera cu anumite procese dinamice, ca replicarea ADN sau deplasarea cromozomilor, fiind activi numai într-o anumită fază a ciclului celular, sau modifică direct materialul genetic existent, fiind activi pe tot parcursul acestui ciclu. La sexul feminin,

Scanned with OKEN Scanner

mutagenii cu acţiune asupra ADN în replicare sau asupra meiozei au efect în special în perioada fetală, cînd se formează ovocitele primare, iar cei care acţionează asupra ADN care nu se replică, sînt activi în tot cursul vieţii. La sexul masculin riscul mutaţiei se extinde pe tot parcursul vieţii reproductive, cînd se formează spermatozoizii; substanţele care afectează meioza sînt active timp de cîteva săptămîni înaintea contactului care duce la concepţie.

Persoanele expuse la agenţi mutageni nu sînt afectate ca atare, cu excepţia dozelor mari care pot provoca sterilizare. Copiii acestora pot apare de asemenea fenotipic neafectaţi, dacă mutaţia indusă este recesivă sau incomplet exprimată. Manifestarea poate surveni după mai multe generaţii, ca urmare a unirii a doi gameţi heterozigoţi pentru aceleaşi alele recesive patologice. Numărul mare de boli genice identificate la om se explică prin acumularea genelor mutante în spermatozoizi şi ovule, datorită mutaţiilor spontane, dar foarte probabil şi a celor provocate de chimicale exogene.

Dintre medicamentele mutagene, pe prim plan se situează unele substanţe citotoxice anticanceroase. Agenţii alchilanţi sînt mutageni prin alterarea perechilor de baze azotate sau prin ruperea cromozomilor. Modificarea structurii ADN prin analogii bazelor purinice sau pirimidinice modifică procesul de replicare şi poate avea consecinţe mutagene. Este posibil ca colchicina, ca şi alte toxice ale fusului — podofilotoxina, vinblastina, vincristina, griseofulvina — care inhibă metafaza şi favorizează repartiţia inegală a cromozomilor la celulele fiice, să intervină ca factori etiologici la apariţia sindromului Down sau a unor anomalii sexuale genetice. Ionii nitrit organici, folosiţi uneori pentru conservarea alimentelor, au proprietăţi mutagene, favorizînd transformarea perechilor de baze azotate. Unele fungicide sînt de asemenea mutagene. S-au descris efecte mutagene, la organismele inferioare, şi pentru nicotină, alcool, cafeină (în concentraţii mari); riscul la om este puţin probabil, dar nu exclus, considerînd expunerea prelungită la aceste toxice.

3.2.3. EFECTELE CANCERIGENE

Anumite substanţe, ca şi radiaţiile ionizante, pot provoca sau favoriza proliferarea canceroasă. Ele acţionează fie la locul aplicării, fie la nivelul tractului digestiv şi ficatului (cînd sînt ingerate), fie sistemic. Efectul se poate datora moleculei ca atare sau unui metabolit activ. Răspunsul organismului este în funcţie de specie şi tulpină, de echilibrul hormonal al organismului, de sensibilitatea tisulară.

Substanţele cancerigene acţionează ca *iniţiatoare* ale procesului canceros, producînd modificări celulare ireversibile, necesare dar nu suficiente pentru dezvoltarea cancerului, şi/sau ca *promotoare* ale acestei dezvoltări, la nivelul ţesutului unde a avut loc procesul de iniţiere. Se apre-

Scanned with OKEN Scanner

ciază că inițierea corespunde mutației unor celule somatice, care nu mai răspund la mecanismele de control al proliferării. Mutațiile cancerigene pot surveni fie spontan, fie ca urmare a intervenției unor virusuri oncogene, fie sub influența radiațiilor ionizante sau sub acțiunea chimicalelor cancerigene. Acestea din urmă sînt sau devin în organism reactanți puternic electrofili, care probabil atacă grupările reactante nucleofile ale ADN. Promoția s-ar datora inhibării ssitemelor de reparare a ADN, deprimării imunității (care normal asigură distrugerea celulelor patologice) și, în general, creării de condiții pentru dezvoltarea mutanților canceroși.

Principalele substanțe cu potențial cancerigen sînt: o serie de hidrocarburi policiclice derivate de fenantren, printre care 3,4-benzpirenul din gudronul de cărbune și fumul de tutun, unele amine aromatice, de exemplu naftilamina (care a fost folosită drept colorant industrial), coloranți azo, de exemplu dimetilaminoazobenzenul (a fost folosit pentru colorarea untului în galben), unele nitrozamine (se pot forma din nitriți în tubul digestiv, sînt conținute în fumul de tutun), uretanul, agenții alchilanți, DDT-ul, aflatoxina (lactonă policiclică produsă de o ciupercă *Aspergillus flavus* —, provoacă experimental hepatoame) și probabil alte substanțe de origine micotică. Efectul cancerigen al fumului de tutun a fost dovedit în mod categoric, fumătorii de țigarete prezentînd, în comparație cu nefumătorii, un risc de cancer de plămîn de 9—20 ori mai mare (în funcție de numărul de țigarete fumate zilnic), ca și un risc crescut de cancer de laringe. Aceasta se datorește conținutului în subtsanțe cancerigene al fumului de tutun: hidrocarburi, nitrozamine, poloniu radioactiv (poloniu-210).

3.3. REACȚIILE ADVERSE IDIOSINCRAZICE

Reacțiile idiosincrazice, sau prin *intoleranță*, sînt reacții adverse neobișnuite, diferite calitativ de efectele produse de medicament la majoritatea persoanelor, sau care apar la doze foarte mici. Ele sînt datorite unei reactivități anormale, determinată genetic și nu se încadrează în curba distribuției normale, caracterizînd un grup distinct de populație.

Trăsăturile farmacogenetice moștenite, responsabile de reacțiile idiosincrazice, se referă mai ales la modificări în sinteza unor proteine specifice, care determină alterarea proceselor de biotransformare a medicamentului sau reacții neobișnuite ale organismului la acesta.

În stadiul actual sînt cunoscute relativ puține fenomene idiosincrazice cu un substrat genetic și biochimic elucidat. Abordarea complexă, prin cercetări farmacocinetice, biochimice, de genetică, prin studiul statistic al distribuției în populație, va permite delimitarea mai exactă a acestui domeniu, cu implicații terapeutice și toxicologice multiple.

Scanned with OKEN Scanner

3.3.1. REACȚIILE IDIOSINCRAZICE DATORITE MODIFICĂRII METABOLIZĂRII MEDICAMENTELOR

Suxametoniul, în doze mici, provoacă la unele persoane (frecvența fenomenului este de rica 1/2 500) apnee prelungită. Fenomenul se datorește acumulării de contități toxice ca urmare a inactivării reduse a curarizantului de către o colinesterază plasmatică atipică, cu viteză mică de reacție și afinitate diferită față de substraturi. Enzima poate fi caracterizată folosind dibucaina: în prezența unei concentrații fixe de benzoilcolină (ca substrat), dibucaina 10^{-5} M inhibă cu 80% activitatea colinesterazei normale (număr dibucainic=80), dar numai cu 20% pe aceea a colinesterazei atipice (număr dibucainic=20). Prezența enzimei atipice este o trăsătură genetică, a cărei transmisie ereditară este autosomală simplă. Pe lîngă homozigoții cu genă anormală, care sintetizează numai colinesteraza atipică, există purtători heterozigoți, care au în sînge ambele enzime, în concentrație aproximativ egală.

În ultimul timp au fost descrise și alte variante de colintesterază plasmatică, pe lîngă cea rezistentă la dibucaină: varianta rezistentă la fluorură (definită prin numărul fluorură 30, față de 60 pentru enzima normală), ca și varianta determinată de o genă silențioasă ai cărei homozigoți prezintă o activitate esterazică minimă sau nulă (cazurile sînt foarte rare). Alte persoane (frecvența este, de asemenea, foarte mică) au un plus de activitate a colinesterazei plasmatice (variantele C_5 și Cynthiana).

Metabolizarea *izoniazidei* se deosebește cantitativ la diferite persoane. Dacă chimioterapicul se administrează într-o doză standard (9,8 mg/kg), concentrația sanguină după 6 ore este fie de aproxiamtiv 1 mcg/ml, fie de 4—5 mcg/ml. Distribuirea bimodală corespunde unor subpopulații de inactivatori rapizi și de inactivatori lenți. Inactivatorii lenți, a căror frecvență semnalată este de 52%, sînt caracterizați printr-o activitate mai mică a acetiltransferazei hepatice, care N-acetilează izoniazida; la aceștia, enzima este sintetizată mai încet sau distrusă mai repede. Trăsătura genetică se transmite ereditar, autosomal recesiv. Inactivatorii lenți au un potențial mai mare de a acumula izoniazida, riscul accidentelor toxice polinevritice fiind crescut (profilaxia polinevritei se face prin administrarea de piridoxină).

N-acetiltransferaza hepatică, deficitară la inactivatorii lenți ai izoniazidei, este responsabilă și de metabolizarea altor medicamente, ceea ce explică toxicitatea crescută a fenelzinei, ca și frecvența mai mare a reacțiilor de tip lupus eritematos, provocate de hidralazine la aceste persoane.

Fenitoina este hidrolizată mai lent la anumiți oameni. Această trăsătură, care se transimte ereditar — autosomal dominant —, determină o toxicitate mai mare a medicamentului. *Fenacetina* poate fi dezalchilată

Scanned with OKEN Scanner

mai încet, caracteristică transmisibilă ereditar, autosomal recesiv. În acest caz medicamentul se metabolizează predominant pe altă cale (obişnuit minoră), rezultînd o-aminofenol, compus toxic hemolizant şi methemoglobinizant.

3.3 2. REACŢIILE IDIOSINCRAZICE DATORITE UNOR PARTICULARITĂŢI DE MEDIU CELULAR

Erori de metabolism înnăscute pot afecta mediul intern, celular sau tisular, modificînd consecutiv reacţiile la medicamente.

Deficitul hematiilor în glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD), sistem enzimatic cuplat cu cel al glutationreductazei (GS-SG reductază), determină o scădere marcată a cantităţii de glutation redus (G-SH), factor critic pentru menţinerea integrităţii membranelor acestor celule.

$$\text{glucozo-6-fosfat} + \text{NADP}^{+} \xrightarrow{\text{G6PD}} \text{ac. fosfogluconic} + \text{NADPH}$$

$$\text{GS—SG} + \text{NADPH} + \text{H}^{+} \xrightarrow{\text{GS-SG reductază}} 2\ \text{G—SH} + \text{NADP}^{+}$$

Această particularitate metabolică este de natură genetică, transmiţîndu-se ereditar, legat de sex. Deoarece gena caracteristică este localizată pe cromozomul X, frecvenţa este mai mare la bărbaţi (unde fenomenul are caracter de „tot sau nimic"), decît la femei (la care există şi o grupă intermediară, între cea normală şi cea cu deficit enzimatic). Tulburarea metabolică este frecventă la populaţiile care locuiesc în ţinuturile cu malarie hiperendemică, incidenţa mare fiind legată de rezistenţa crescută a heterozigoţilor femele, purtătoare ale defectului, la formele grave de malarie.

Persoanele cu deficit de G6PD sînt foarte sensibile la *acţiunea hemolizantă* a unor medicamente: primachină şi alte antimalarice 8-aminochinolinice, acetanilidă, fenacetină, sulfamide şi alţi derivaţi de anilină, nitrofurantoină, cloramfenicol şi alţi nitroderivaţi, vitamine K de sinteză, salicilaţi, acid aminosalicilic, aminofenazonă. Aceste substanţe, care în mod normal au acţiune slabă, sau nu au acţiune hemolizantă chiar la doze toxice, provoacă, în doze terapeutice, la cei cu deficit de G6PD, o anemie hemolitică acută intensă. Ele sînt periculoase şi la nou-născuţi, care în primele 2 săptămîni de viaţă au de asemenea cantităţi subnormale de enzimă în hematii.

Deficitul hematiilor în NADH methemoglobinreductază este cauza metabolică a *methemoglobinemiei ereditare*. În lipsa acestei enzime, care fiziologic contribuie la reducerea methemoglobinei (formată prin oxidarea spontană a Fe^{2+} în Fe^{33}), agenţii methemoglobinizanţi au efect mai puternic şi prelungit. De aceea în această boală sînt contraindicate

Scanned with OKEN Scanner

substanţele oxidante directe sau cele care formează metaboliţi oxidanţi în organism: nitriţi, nitraţi (reduşi în nitriţi de către flora intestinală), cloraţi, chinone, albastru de metilen (în doze mari), compuşi arilamino şi arilnitro, anilină, acetanilidă, fenacetină, nitrobenzeni, nitrotolueni, sulfamide. Absenţa NADH methemoglobinreductazei este de natură genetică şi se transmite ereditar, autosomal recesiv.

Variaţii moştenite ale *structurii hemoglobinei* — hemoglobină M (transmisie autosomală simplă), hemoglobină H (transmisie autosomală recesivă) — conferă o sensibilitate crescută la nitriţi şi alte substanţe oxidante, care pot provoca methemoglobinemie şi hemoliză.

Un defect ereditar în mecanismul de reglare a *sintezei hemului,* care se transmite autosomal dominant, caracterizează porfiria hepatică. Crizele de porfirie pot fi declanşate de barbiturice (mai ales alilbarbiturice — alobarbital, secobarbital), sulfamide, aminofenazonă, fenilbutazonă, care sînt contraindicate. Apariţia crizelor se datoreşte inducerii exagerate, de către aceste medicamente, a sintetazei acidului delta-aminolevulinic, enzimă care intervine într-o etapă de început a sintezei porfirinelor.

O altă reacţie adversă, care se dezvoltă pe un teren moştenit, este hipertermia malignă, cu rigiditate musculară, care apare la unele persoane, cînd li se administrează anestezice generale.

Mongolismul, disautonomia familială, stenoza subaortică, glaucomul (unele forme) sînt boli cromozomiale sau genice care predispun la reacţii caracteristice, neobişnuite sau exagerate, la unele medicamente.

3.4. REACŢIILE ADVERSE ALERGICE

Reacţiile alergice la medicamente sînt efecte nedorite de ordin imunologic, care apar după o prealabilă sensibilizare şi răspund obişnuit la tratamentul cu antihistaminice, adrenalină şi/sau hidrocortizon.

Frecvenţa alergiilor medicamentoase la om este probabil mică şi restrînsă la un număr relativ redus de medicamente. Se apreciază că din totalul reacţiilor adverse circa 10% sînt alergice, o mare parte fiind datorite penicilinelor. Clinic, există diferenţe individuale mari; aşazisa predispoziţie alergică are probabil predominant o bază genetică.

Reacţia alergică medicamentoasă este *specifică* pentru o anumită structură chimică, dar ea poate cuprinde şi compuşi înrudiţi structural — *alergie încrucişată* —, de exemplu în cazul sulfamidelor sau al diferitelor peniciline.

Sensibilizarea se dezvoltă de obicei după 5—14 zile de la prima administrare, dar în cazul tratamentului continuu declanşarea reacţiei alergice se poate produce după un timp mai îndelungat. Contactul iniţial este de multe ori greu de decelat, datorită necunoaşterii de către bol-

Scanned with OKEN Scanner

nav a tratamentelor anterioare, existenţei de preparate comerciale care asociază cîteva medicamente, sensibilizării încrucişate sau prezenţei compusului alergenic în alimente sau în mediul înconjurător (de exemplu penicilina poate fi conţinută în lapte sau în alimentele mucegăite, după cum dextranii intră uneori în compoziţia zahărului alimentar sau sînt produşi de anumiţi germeni microbieni).

Pentru dezvoltarea alergiei este necesar ca medicamentul, sau un metabolit al său, funcţionînd ca haptenă, să formeze conjugaţi prin legarea covalentă cu o proteină din organism. Celulele limfoide, capabile să lege antigenul astfel format, se înmulţesc şi sintetizează în cantitate mare anumite gammaglobuline. Aceste imunoglobuline — IgA, IgG, IgM, IgD, IgE — se găsesc dizolvate în plasmă, ca anticorpi circulanţi (IgG, IgM) sau funcţionează ca anticorpi citotropi (IgE), legîndu-se de anumite celule.

Există mai multe tipuri de răspunsuri imunologice nocive, după mecanismul lor de producere. O primă categorie de reacţii alergice sînt cele de *tip anafilactic*. Anticorpii, reprezentaţi de o IgE specifică (reagine), se fixează de suprafaţa leucocitelor şi mastocitelor prin porţiunea responsabilă de specificitatea biologică. Legarea antigenului de anticorpii fixaţi de celule duce la eliberarea masivă de substanţe tisulare active, aşa-numiţi mediatori chimici ai alergiei — printre care histamina, 5-hidroxitriptamina (serotonina), heparina, polipeptide kininice, substanţa lent reactivă a anafilaxiei (SRS-A, o lipidă acidă) — care provoacă spasmul unor muşchi netezi, modificări vasculare (vasodilataţie, permeabilizarea capilarelor), edem.

Reacţiile alergice de tip anafilactic prezintă manifestări clinice variate, sistemice sau localizate. Astfel şocul anafilactic, reacţie gravă care se dezvoltă rapid, are ca simptome principale anxietatea, dispneea, colapsul; în cazuri extreme survine moartea, de obicei prin obstrucţia căilor respiratorii. Şocul anafilactic are o frecvenţă şi o gravitate descrescînde, în ordine, pentru injectarea intravenoasă, intramusculară, subcutanată şi administrarea orală a substanţelor declanşatoare. Dintre acestea cele mai periculoase sînt preparatele biologice care conţin seruri animale sau alte proteine (de exemplu chimiotripsina, penicilinaza); pe locul doi se situează penicilina. Şocul anafilactic trebuie deosebit de aşa-numita „criză nitritoidă", produsă mai ales de substanţele iodate de contrast, injectate intravenos, care se datoreşte probabil modificării brutale a proteinelor sau altor coloizi plasmatici.

Alte manifestări alergice de tip anafilactic sînt: rinita şi astmul bronşic, relativ rare — produse de acidul acetilsalicilic, chinină, sulfamide, peniclinică etc., conjunctivita alergică, urticaria şi edemul angioneurotic — produse relativ rar de medicamente, dintre care în primul rînd penicilina, mai frecvent de antigeni alimentari.

Scanned with OKEN Scanner

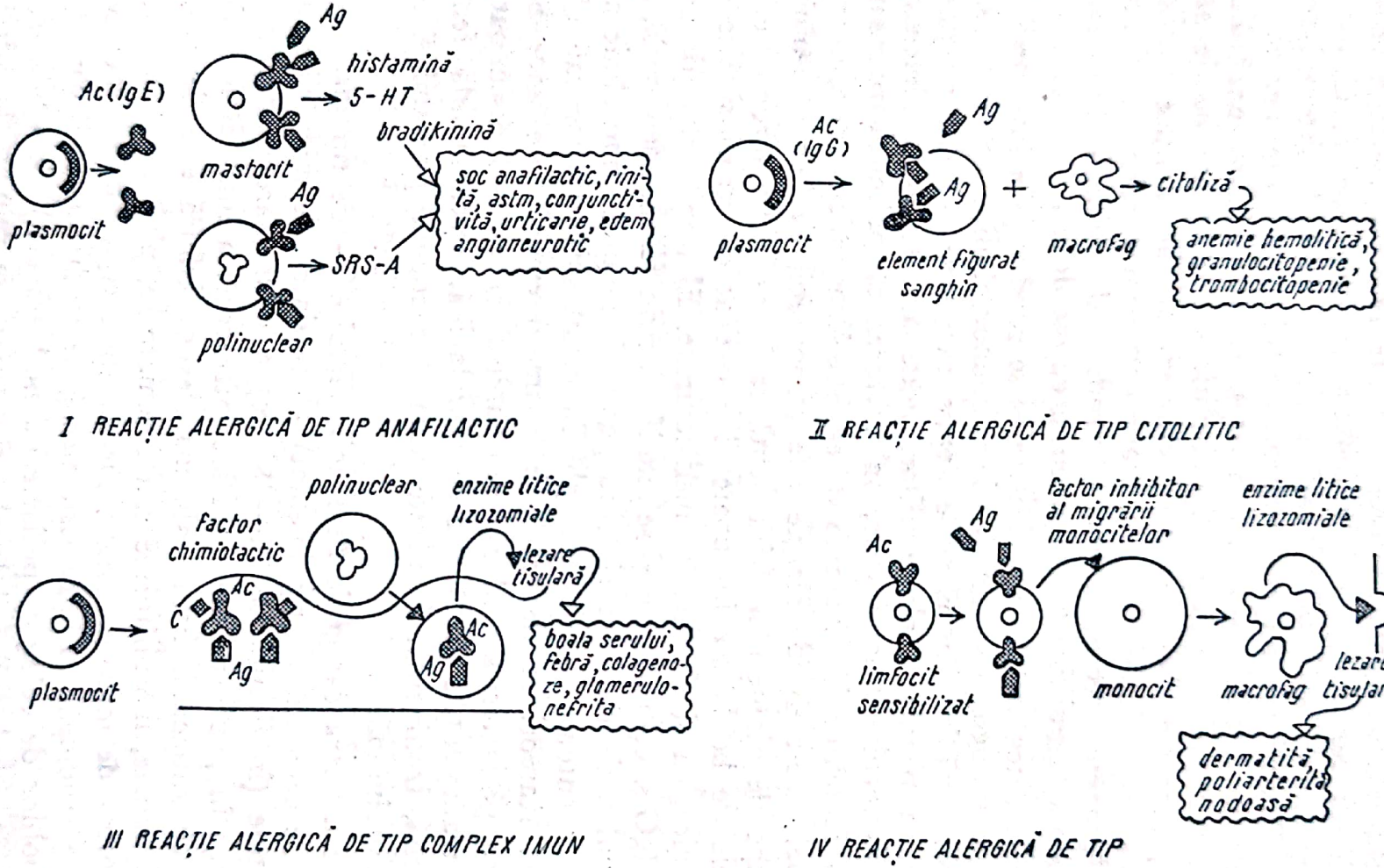


Fig. 22. Tipuri de reacții alergice (schematic).

Scanned with OKEN Scanner

A doua categorie de reacţii alergice sînt cele caracterizate prin *citoliză.* În acest caz antigenul este intrinsec sau implantat pe celule, iar imunoglobulinele patogene — IgG, mai rar IgM — se leagă de acestea prin porţiunea responsabilă de specificitatea imunologică. Celulele sanguine, acoperite de IgG, aglutinează şi sînt distruse de sistemul reticuloendotelial. Uneori participă şi complementul (sistem de proteine serice activate de complexul antigen-anticorp), ceea ce favorizează liza elementelor figurate. Reacţiile de tip citolitic sînt responsabile de anemiile hemolitice, granulocitopeniile sau trombocitopeniile alergice medicamentoase. Aşa se explică, de exemplu, granulocitopenia provocată (foarte rar) de aminofenazonă, trombocitopenia produsă de chinidină sau de antazolină, anemia hemolitică la tratamentul cu metildopa.

O a treia categorie de reacţii alergice se produc prin intermediul unor *complexe imunologice solubile* (antigen-imunoglobuline specifice diverse), care se formează în plasmă şi se depun în pereţii vaselor sanguine sau în membrana bazală a glomerulilor, unde activează complementul, cu formarea factorului chimiotactic, aglomerarea de polinucleare neutrofile, stimularea fagocitozei, eliberarea de enzime lizozomiale şi leziuni tisulare consecutive. Acest tip de alergie este responsabil de boala serului şi de unele forme de glomerulonefrită acută sau cronică. Sindromul cunoscut sub numele de boala serului poate fi provocat de seruri şi alte preparate biologice, ca şi de diferite medicamente. El este mediat de antigen, anticorpi IgG şi complement şi se manifestă prin febră, adenopatie, artralgii, eventual urticarie. Uneori febra poate fi singurul semn clinic al alergiei medicamentoase — de exemplu în cazul sulfamidelor sau al unor antibiotice. Rareori se dezvoltă sindroame asemănătoare unor boli de colagen, ca poliarterita nodoasă sau lupusul eritematos diseminat, semnalate în tratamentele prelungite cu hidralazină, procainamidă, fenitoină, trimetadionă, izoniazidă. În aceste situaţii se adaugă probabil şi o componentă autoimună.

Cea de a patra categorie de reacţii alergice — de tip *întîrziat* (spre deosebire de celelalte, de tip imediat) — se datoreşte migrării şi acumulării treptate (în decurs de 24—48 ore) a unui mare număr de celule inflamatorii în ţesuturile unde are loc interacţiunea limfocitelor mici sensibilizate cu antigenul. Principala manifestare clinică este dermatita, de la erupţii banale, morbiliforme sau eczematoase, pînă la dermatita exfoliativă, formă de mare gravitate. Dermatita alergică de contact poate fi însoţită de fenomene alergice sistemice generatoare de sindroame asemănătoare bolilor de colagen (poliarterită nodoasă etc.). Sensibilizarea, mai frecventă în cazul aplicării locale, a făcut să se renunţe la administrarea topică a unor medicamente, ca penicilinele sau sulfamidele. Este

Scanned with OKEN Scanner

posibil ca unele forme de agranulocitoză şi de anemie aplastică (la fenilbutazonă, mefenitoină, săruri de aur, insecticide din grupa hidrocarburilor halogenate) să fie tot consecinţa alergiei de tip întîrziat.

Profilaxia reacţiilor alergice la medicamente se face, în primul rînd, prin decelarea stării de sensibilzare. Aceasta presupune o anamneză îngrijită în vederea descoperirii, în antecedente, a unor manifestări alergice la medicamentul respectiv. Testele cutanate sau conjunctivale nu sînt fidele şi pot fi periculoase, deşi în ultimul timp s-au făcut progrese prin folosirea unor preparate conţinînd determinanţi antigenici direcţi, sub formă purificată (de exemplu testul cutanat cu peniciloil-polilizină pentru diagnosticul alergiei la peniciline)). O probă utilă este testul transformării blastice a limfocitelor, care se realizează *in vitro,* deci nu prezintă riscuri, este fidel, dar are dezavantajul că necesită 4 zile pentru efectuare.

În anumite situaţii, cînd este indispensabilă administrarea unui medicament pentru care bolnavul este sensibilizat, se poate încerca *desensibilizarea specifică:* se începe cu doze foarte mici, injectate intracutanat, care se cresc progresiv, cu multă grijă. Dacă se reuşeşte introducerea unei cantităţi mari de antigen fără declanşarea reacţiei alergice, atunci alergia este inhibată. Mecanismul desensibilizării nu a fost precizat. Este posibilă intervenţia unei competiţii pentru anticorpi între haptenă, inactivă ca atare, şi complexul activ haptenă-proteină — fenomenul de *inhibiţie haptenică.* O altă posibilitate este aceea a blocării antigenului prin anticorpi circulanţi, IgG, IgM — *anticorpi blocanţi* —, înainte ca anticorpii citotropi — IgE — să se fixeze de celule.

Reacţiile alergice medicamentoase se tratează, după caz, cu antihistaminice, injecţii cu adrenalină, cortizoni administraţi sistemic sau aplicaţi local. În şocul anafilactic se injectează imediat adrenalină 0,5—1 mg (0,5—1 ml soluţie 1‰) subcutanat, la nevoie 0,2—0,3 mg (în 10 ml) intravenos lent; dacă colapsul persistă se face perfuzie intravenoasă lentă cu noradrenalină 5 mg sau angiotensină 2,5 mg, dizolvate în 500 ml soluţie fiziologică, eventual hemisuccinat de hidrocortizon 250—500 mg. În caz de edem al glotei este uneori necesară intubaţia sau traheostomia. În boala serului se folosesc simpatomimetice şi, în formele grave, cortizoni sau ACTH. Pentru astmul alergic sînt indicate bronhodilatatoare — simpatomimetice (izoprenalină, orciprenalină) şi aminofilină; în cazurile grave se recomandă tratament cortizonic. În urticarie sînt eficace antihistaminicele, iar în dermitele alergice, antihistaminicele, eventual cortizonii aplicaţi local. De regulă, apariţia unei alergii medicamentoase impune oprirea medicaţiei declanşatoare şi contraindicarea acesteia pentru viitor.

Scanned with OKEN Scanner

3.5. TOLERANȚA

Toleranța constă în diminuarea progresivă a răspunsului, în condițiile administrării repetate a unui medicament, cu necesitatea creșterii dozei pentru obținerea efectului. Ea poate merge pînă la absența răspunsului. Sensibilitatea inițială revine după un timp de la oprirea medicației. Factorii determinanți pentru toleranță sînt medicamentul și efectul farmacologic — fenomenul se dezvoltă numai pentru anumite substanțe și uneori numai pentru unele dintre efectele aceleiași substanțe. Gradul de toleranță depinde de dozele folosite și de durata administrării — fenomenul se instalează mai repede pentru dozele mari și este marcat în condițiile administrării prelungite. Uneori toleranța este *încrucișată* pentru doi sau mai mulți compuși înrudiți chimic sau farmacodinamic.

În unele cazuri toleranța se datorește micșorării concentrației de medicament la nivelul locului de acțiune, de obicei ca urmare a metabolizării mai intense — *toleranță metabolică.* Fenomenul este caracteristic inductorilor enzimatici. Fenobarbitalul, de exemplu, își crește propria sa metabolizare, ceea ce contribuie la dezvoltarea progresivă a toleranței la acțiunea hipnotică. De asemenea, barbituricul crește metabolizarea altor medicamente, față de care provoacă toleranță încrucișată; așa se explică diminuarea concentrației sanguine a fenitoinei, atunci cînd aceasta se asociază cu fenobarbital. Metabolizarea mai activă, prin creșterea activității alcooldehidrogenazei, explică în parte toleranța alcoolicilor la băuturile alcoolice.

De multe ori toleranța se datorește unui mecanism direct, de scădere a reactivității țesutului țintă la acțiunea medicamentului. Această *toleranță farmacodinamică* se dezvoltă mai ales în cazul unor substanțe cu acțiune centrală: opiacee, alcool, barbiturice, tranchilizante, LSD și alte halucinogene, amfetamine, cafeină, nicotină și este favorizată de prezența continuă a unei concentrații mari de substanță activă. Ea se încadrează uneori într-o stare biologică mai complexă — de dependență — fiind însoțită de dependență fizică și psihică. Explicația toleranței farmacodinamice nu a fost precizată. Se presupune o modificare la nivelul structurilor farmacoreceptoare (cantitativă sau calitativă), avînd drept rezultat hiporeactivitatea la medicament. O altă posibilitate ar consta în intervenția unor procese biochimice sau neuronale, în afara interacțiunii medicament-receptor, care antagonizează consecințele acesteia.

Un tip particular de toleranță farmacodinamică îl reprezintă *tahifilaxia* sau *toleranța acută,* care se instalează pentru unele medicamente, atunci cînd sînt administrate de cîteva ori, la intervale scurte. Exemplul mai cunoscut este cel al aminelor simpatomimetice cu acțiune indirectă — tiramidă, efedrină, nafazolină etc. — care epuizează depozitele mobilizabile de mediator chimic adrenergic din terminațiile simpatice, tole-

Scanned with OKEN Scanner

ranţa acută datorîndu-se lipsei intermediarului responsabil de acţiunea farmacodinamică. Acetilcolina şi nicotina, atropina, histamina, nitriţii, uretanul pot provoca de asemenea fenomene de tahifilaxie, dar mecanismele nu au fost încă stabilite cu certitudine.

Un ultim tip de toleranţă este cel datorat intervenţiei unor mecanisme fiziologice compensatorii, care diminuează sau împiedică efectul medicamentului — *toleranţa fiziologică*. Un exemplu este autolimitarea efectului diuretic al acetazolamidei prin intrarea în joc a unor ajustări homeostatice.

3.6. DEPENDENŢA

Dependenţa (*eufomania, toxicomania, obişnuinţa, adicţia*) este o stare de intoxicaţie cronică, caracterizată prin necesitatea constrîngătoare de folosire a unor toxice sau medicamente. Cele patru trăsături care definesc dependenţa, sub forma ei completă, sînt:

— dependenţa psihică, adică necesitatea constrîngătoare, de ordin psihologic, de a folosi un anumit toxic sau medicament;

— toleranţa, adică diminuarea progresivă a efectului la repetarea administrării, respectiv necesitatea creşterii dozei pentru a obţine efectul scontat;

— dependenţa fizică, adică necesitatea de a continua folosirea toxicului sau medicamentului pentru a evita tulburările, uneori grave, care apar la întreruperea administrării — sindromul de abstinenţă;

— psihotoxicitatea.

Substanţele capabile să provoace dependenţă au acţiuni psihofarmacologice — euforizantă, liniştitoare, stimulantă psihomotorie, halucinogenă. Principalele medicamente sau toxice cu potenţial de dependenţă sînt: morfina, heroina şi compuşii analogi, amfetaminele, cocaina, alcoolul, LSD-ul şi alte halucinogene şi, în măsură ceva mai mică, barbituricele şi alte hipnotice, meprobamatul şi alte tranchilizante, nicotina (respectiv tutunul) şi cafeina (respectiv cafeaua).

Dependenţa psihică este determinată de un complex de factori de ordin farmacologic, psihologic şi social. Modificarea funcţiilor psihoafective sub influenţa medicamentului sau toxicului se poate traduce prin stare de bine, relaxare, detaşare de preocupările zilnice, fenomene onirice etc. Pe un anumit teren psihic, probabil în funcţie de factori genetici, aceste efecte dau naştere unei impresii de satisfacţie, de rezolvare a dificultăţilor, generînd dorinţa de repetare a administrării şi determinînd apariţia dependenţei psihice. În anumite situaţii, factorii sociali pot fi foarte importanţi. Pentru unele toxice, ale căror acţiuni centrale au predominant caracter disforic, este necesară învăţarea părţii plăcute a

Scanned with OKEN Scanner

efectului psihic, făcînd abstracţie de reacţiile neplăcute. Înapoierea culturală şi concepţiile filozofice greşite, tendinţa de evadare dintr-un sistem social nedrept, necinstea şi profiturile extreme ale traficanţilor de droguri, reclama exagerată în domeniul medicamentului, reprezintă numai cîteva din elementele de ordin social, care explică extinderea considerabilă a abuzului de medicamente şi a dependenţei în multe ţări capitaliste. Tendinţa la dependenţa psihică este foarte mare pentru morfină şi analogi, alcool, cocaină, amfetamină, barbiturice, unele tranchilizante şi relativ slabă pentru LSD, marihuana şi alte halucinogene, cafeină, nicotină.

Administrarea repetată a unor medicamente sau toxice psihotrope dezvoltă *toleranţă* şi *dependenţă fizică*, fenomene care obişnuit evoluează paralel. Procesul este favorizat de prezenţa continuă a unor concentraţii mari de substanţă activă. Experimente pe animale şi cercetări la om au arătat că toleranţa şi dependenţa fizică încep să se dezvolte de la primele doze şi se măresc progresiv în decurs de zile, săptămîni sau luni, în funcţie de cantitatea de medicament şi de frecvenţa administrării. Fenomenul prezintă specificitate de grupă chimică sau farmacodinamică. Toleranţa şi dependenţa fizică sînt încrucişate pentru morfină, heroină, petidină, metadonă şi alte analgezice de tip morfinic care, la dependenţi, pot fi înlocuite una cu alta; alcoolul, barbituricele şi alte hipnotice, meprobamatul şi tranchilizantele benzodiazepinice dezvoltă de asemenea toleranţă şi dependenţă încrucişată.

Toleranţa se dezvoltă mai ales pentru efectele nervos-centrale, cu caracter subiectiv, şi mai puţin pentru efectele periferice. Bolnavii care au devenit toleranţi, de exemplu la morfină, nu mai prezintă starea de euforie şi celelalte fenomene centrale provocate de toxic în mod obişnuit, dar acesta produce în continuare mioză şi constipaţie. Există un grad important de toleranţă şi pentru efectele toxice şi letal — morfinomanii pot ajunge să suporte pînă la 4 g morfină, ceea ce reprezintă multe doze letale. După oprirea administrării substanţei care a provocat toleranţa, sensibilitatea normală revine în cîteva zile, de unde posibilitatea apariţiei efectelor toxice, dacă după acest interval sînt reluate dozele anterior perfect suportate. Toleranţa poate fi în parte datorată metabolizării mai intense (de exemplu pentru barbiturice, meprobamat, alcool, care au proprietăţi inductoare enzimatice), dar fenomenul principal este reactivitatea scăzută a neuronilor cerebrali, ca urmare a intervenţiei unor mecanisme adaptative, care atenuează sau anulează acţiunea directă, celulară, a toxicului.

Bolnavul, care a primit de repetate ori morfină, alcool sau alte substanţe capabile să dezvolte dependenţă, începe la un moment dat să ia toxicul, nu din cauza dependenţei psihice (deoarece, datorită toleranţei, efectele centrale urmărite nu se mai produc), ci pentru a evita *sindro-*

Scanned with OKEN Scanner

mul de abstinență, care evidențiază dependența fizică. Oprirea administrării este urmată, de obicei după cîteva ore, de manifestări clinice zgomotoase, care pot îmbrăca aspecte periculoase. Sindromul de abstinență este mai grav pentru substanțele cu acțiune intensă și de durată relativ scurtă — în cazul morfinei și heroinei, de exemplu, sindromul de abstinență este acut și grav, pe cînd în cazul metadonei, analog al morfinei cu acțiune mai slabă și mai durabilă, acest sindrom este comparativ benign (metadona poate fi folosită în cursul dezintoxicării morfinomanilor). La persoanele dependente la morfină sau analogi, nalorfină sau naloxonă, antagoniști competitivi ai morfinei, declanșează în mod caracteristic fenomene brutale și grave de abstinență, deplasînd morfina de pe receptorii celulari specifici.

Mecanismul dependenței fizice este probabil asemănător cu cel al toleranței. Se presupune că intervin fenomene biochimice sau fiziologice compensatoare față de acțiunea medicamentului. Sindromul de abstinență s-ar datora tocmai acestor fenomene, care, în absența medicamentului sau toxicului, își pierd caracterul compensator, dînd naștere, prin exces, simptomelor caracteristice.

Dintre substanțele cu efecte psihotrope au potențial de toleranță și dependență fizică mare morfina și analogii, barbituricele și alcoolul, au potențial mediu amfetaminele și LSD-ul iar potențial slab cocaina și nicotina. Cafeina provoacă oarecare toleranță, dar nu dependență fizică.

Psihotoxicitatea, cea de a patra caracteristică a dependenței, se manifestă prin tulburări de comportament, uneori chiar cu aspect psihotic, care apar în cazul folosirii îndelungate de doze mari sau în cadrul sindromului de abstinență — de exemplu *delirium tremens* la alcoolici. Barbituricele, alcoolul, cocaina, amfetaminele, LSD-ul au această caracteristică.

Tratamentul dependenței este foarte dificil, datorită întrepătrunderii celor 3 factori etiopatogenici — medicament psihotrop, teren psihic și condiții sociale favorizante, ca și caracterului constrîngător, la început al dependenței psihice, apoi al dependenței fizice. În plus intervin și elemente de condiționare a sindromului de abstinență (*self*-condiționare), greu de combătut. Pe lîngă tratamentul medicamentos adecvat, sînt indispensabile îngrijirea medicală atentă, în condiții de spitalizare, psihoterapia și măsuri educative intensive.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ABRAMS W. B., BAGDON R. E., ZBINDEN G. — Drug toxicity and its impact on drug evaluation in man, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1964, 5, 273; ARMAND J. — Antidotes et Intoxications Aiguës, Masson, Paris, 1971; BALȘ M. G., DUMINICĂ A. — Relații între structura chimică și alergia medicamentoasă, *Med. Internă* (*Buc*), 1967, 12,

Scanned with OKEN Scanner

1 433; BOURGET P. — Les Accidents Thérapeutiques, Hachette, Paris, 1967; BRENT R. L. — Protecting the public from teratogenic and mutagenic hazards, *J. Clin. Pharmacol.*, 1972, *12*, 61; BURNS J. J. (chairman) — Evaluation and mechanisms of drug toxicity, *Ann N. Y. Acad. Sci.*, 1965, *123*, 1; COLLIER H. O. — Humoral transmitters, supersensitivity, receptors and dependence, in Scientific Basis of Drug Dependence, Steinberg H. (red.), Churchill, London, 1969; COLLIER H. O. J. — Pharmacological mechanisms of drug dependence, Proc. V-th Internat. Congr. Pharmacol., San Francisco, 1972, p. 141; CLUFF L.E. — Adverse reactions to drugs, methods of study, in Clinical Pharmacology, Lasagna L. (red.), International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, section 6, vol. II, Pergamon Press, Oxford, 1966; DELAUNOIS A.L. (red.) — Biostatistics in pharmacology, International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, section 7, Pergamon Press, Oxford, 1973; DENEAU G. A., SEEVERS M. H. — Pharmacological aspects of drug dependence, *Advance Pharmacol.*, 1964, *3*, 267; DREISBACH R. H. — Handbook of Poisoning, ed. VII, Lange, Los Altos, 1971; DIMITRIU C. GH. — Efectele secundare ale medicamentelor moderne, *Med. Internă (Buc)*, 1963, 4, 395; FORFAR J. O., NELSON M. M. — Epidemiology of drugs taken by pregnant women, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1973, *14*, 4, partea a 2-a, 632; GOLDSTEIN A., ARONOW L., KALMAN S. M. — Principles of Drug Action, ed. a II-a, Wyley, New York, 1974, p. 357—727; GOSSELIN R. E., SMITH R. P. — Trends in the therapy of acute poisonings, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1966, *7*, 279; HARRIS M. — Mutagenicity of chemicals and drugs, *Science*, 1971, *171*, 51; HIRSCHHORN K. — Diagnostic implications of drug-fetus interactions, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1973, *14*, 4, partea a 2-a, 748; IONESCU-STOIAN P., DOBRESCU D., BAICU G. (red.) — Farmacovigilența, vol. I, Ed. Medicală, București, 1973; KARNOFSKY D. A. — Durgs as teratogens in animals and man, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1965, *5*, 447; LA DU B. N. — Genetic factors modifying drug metabolism and drug response, in La Du B. N., Mandel H. G., Way E. L., Fundamentals of Durg Metabolism and Drug Disposition, Williams-Wilkins, Baltimore, 1971; LAVE L. B., SESKIN E. P. — Air pollution and human health, *Science*, 1970, *169*, 723; MARCU C. — Leziuni renale prin medicamente, *Med. Internă (Buc.)*, 1969, 2, 131; MIHAI C. — Elemente de Patologie Iatrogenă, Ed. Medicală, București, 1964; MORARU I., ANTOHI ST. — Introducere în Genetica Moleculară, Ed. Medicală, București, 1964; MOSER R. H. — Disease of Medical Progress, ed. a II-a, Thomas Springfield, 1964; PANAITESCU GH., POPESCU E. A. — Patologie Medicamentoasă Curentă, Ed. Medicală, București, 1974; PĂUN R. — Patologia medicamentului și alergia medicamentoasă, *Med. Internă (Buc.)*, 1967, 12, 1 411; SARAGEA M., NEGRU TR. — Bazele experimentale ale alergiei medicamentoase, *Med. Internă (Buc.)*, 1967, 12, 1 447; SEROPIAN E. — Puncte de vedere în unele alergii la medicamente, *Med. Internă (Buc.)*, 1972, *24*, 5, 547; SMATER M., PARKER C. W. (red.) — Hypersensitivity to drugs, International Enciclopedy of Pharmacology and Therapeutics, section 75, vol. I, Pergamon Press, Oxford, 1972; STEWART G. T. — Penicillin allergy, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1970, *11*, 307; TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Répercussions des médicaments sur la descendance, *Méd. Hyg. (Genève)*, 1969, 880, 861; VESSELL E. S. — Genetic aspects of drug metabolism in man, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1971, *179*, 514; VOGEL F., ROHRBORN G. (red.) — Chemical Mutagenesis in Mammals and Man, Springer, New York, 1970; *** — WORLD HEALTH ORGANISATION — International drug monitoring, Technical reports series nr. 499, Geneva 1972; YOSHIDA A. — Hemolytic anemia and G6PD-deficiency, *Science*, 1973, *179*, 532; ZBINDEN G. — The problem of toxicologic examination of drugs in animals and their safety in man, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1964, *5*, 665.

Scanned with OKEN Scanner

4. CERCETAREA PRECLINICĂ ŞI CLINICĂ A MEDICAMENTELOR

Ca şi pentru alte domenii ale cercetării ştiinţifice, cerectarea medicamentului poate urmări probleme fundamentale de farmacodinamie, farmacotoxicologie, farmacocinetică, avînd drept scop primar obţinerea unor date teoretice importante pentru dezvoltarea în perspectivă a farmacologiei, pentru înţelegerea unor fenomene biologice generale. Partea aplicativă a cercetării medicamentului urmăreşte, în ultimă instanţă, descoperirea de medicamente noi şi evaluarea, pe parcurs, a eficacităţii şi securităţii tuturor substanţelor utilizate terapeutic, avînd drept scop direct beneficiul bolnavului şi prezervarea stării de sănătate.

Creşterea considerabilă a numărului de substanţe cu perspective de utilizare terapeutică a pus în mod acut problema realizării unor studii îngrijite la animalele de laborator şi la om. Probele pe care trebuie să le treacă un medicament nou pentru a fi introdus în terapeutică sînt foarte severe. Actualmente, din circa 100 de compuşi experimentaţi la animale, unul ajunge la testarea clinică, iar din 45 compuşi care au fost cercetaţi clinic, unul singur are şanse să devină medicament. În plus, dintre cele 200—400 de preparate noi (medicamente unice sau asociaţii), care sînt introduse în circuitul farmaceutic, pe plan mondial, în fiecare an, puţine rezistă la proba timpului.

4.1. EVALUAREA PRECLINICĂ

Evaluarea preclinică a medicamentelor, la animalele de laborator, se face folosind teste calitative, în vederea decelării acţiunilor farmacologice de interes, şi teste cantitative, în vederea determinării potenţei şi toxicităţii prin mijlocirea relaţiilor doză-efect.

În faza de început se procedează la *screening*-ul farmacologic (de la termenul englez *to screen* — a trece prin sită), prin care se stabileşte dacă compuşii de cercetat au sau nu anumite acţiuni. *Screening*-ul *simplu* constă în utilizarea a unu sau două teste simple, care permit

Scanned with OKEN Scanner

descoperirea substanţelor ce au o anumită acţiune. Dacă se investighează o serie nouă de compuşi de origine naturală sau de sinteză, despre care nu există informaţii preliminare, se procedează la *screening*-ul orb. Această tehnică, care foloseşte baterii de teste simple, permite definirea rapidă şi economică, dar aproximativă, a profilului farmacologic general al substanţelor cercetate şi arată dacă acestea prezintă sau nu interes. Dacă se investighează o substanţă nouă de un anumit tip, sau se urmăresc anumite efecte farmacologice la o grupă de compuşi, este necesară efectuarea unui *screening programat*, cuprinzînd o baterie de teste relativ riguroase, orientate spre profilul farmacologic corespunzător; programul poate include şi metode semicantitative pentru cercetarea operativă a substanţelor care prezintă interes sau pentru compararea acestora cu medicamente cunoscute, ca şi teste indicative pentru reacţiile adverse potenţiale.

După terminarea *screening*-ului, substanţele cu perspective de utilizare terapeutică se supun unor *teste cantitative*. Prin acestea se determină relaţiile între doza sau concentraţia de medicament şi efectul farmacologic produs. Consecutiv este stabilită potenţa, eventual se compară potenţele a două sau mai multe substanţe. Pentru stabilirea dozei letale se măsoară răspunsul cuantal corespunzător, înregistrînd procentajul de letalitate pentru diferite doze. *Testele de toxicitate* acută, subacută şi cronică (inclusiv stabilirea riscului teratogen) se efectuează la două sau la trei specii de animale de laborator; se recomandă folosirea mai multor căi de admnistrare, dintre care obligator pe aceea presupusă pentru condiţiile clinice.

Pentru substanţele care prezintă interes se fac şi *cercetări farmacocinetice* orientative, privind absorbţia, distribuirea, metabolizarea şi eliminarea din organism.

4.2. EVALUAREA CLINICĂ

Datele obţinute la animalele de laborator permit orientarea cercetării la om, dînd indicaţii asupra dozajului, eficacităţii clinice, reacţiilor adverse potenţiale şi indicelui terapeutic. Există însă deosebiri, care pot fi importante, în reactivitatea farmacodinamică şi comportarea farmacocinetică la om faţă de animale. Omul este caracterizat printr-un comportament complex, răspunsul la medicament fiind rezultatul unor interacţiuni complicate între medicament, ţesut, individualitatea biochimică şi psihică, mediul înconjurător, inclusiv mediul social. În plus, patologia umană are particularităţi neîntîlnite la animale; efectele substanţelor medicamentoase asupra unor simptome ca greaţa, pruritul, anxietatea,

Scanned with OKEN Scanner

depresiunea şi asupra majorităţii bolilor dermatologice sau neuropsihice nu pot fi evaluate decît în clinică.

Farmacologia clinică nu reprezintă o simplă ramură a farmacologiei comparate, referită la o specie animală oarecare. Dimensiunile omului şi capacitatea lui de a coopera fac din acesta un subiect deosebit de avantajos pentru cercetare, dar aspectele morale, legale, sociale şi economice, ca şi caracteristicile psihicului uman impun limite planului experimental. Bolnavii nu reprezintă unităţi identice, bolile se dezvoltă pe terenuri variate, au vechime diferită, sînt mai mult sau mai puţin complicate, au evoluţii diverse, prognosticul lor poate fi benign sau grav. Toate acestea fac necesară folosirea, în cercetarea farmacologică la om, a unei metodologii speciale, deosebită de aceea utilizată la toate celelalte specii animale.

4.2.1. FAZELE EVALUĂRII CLINICE A MEDICAMENTULUI

Evaluarea clinică a oricărui medicament nou trebuie efectuată după un plan riguros, dinainte precizat, care să cuprindă ca obiective: stabilirea dozelor optime, investigarea comportării farmacocinetice, evaluarea eficacităţii şi securităţii.

Investigarea clinică se desfăşoară (conform recomandării O.M.S. — Simpozion asupra evaluării clinice farmacologice, septembrie 1973), în următoarele faze:

Faza I. — Medicamentul se administrează la un număr mic de persoane (voluntari sănătoşi sau bolnavi), sub control riguros, de către specialişti în farmacologie clinică, în vederea obţinerii unor date preliminare privind tolerabilitatea, acţiunile farmacologice la om, domeniul dozelor avantajoase, profilul farmacocinetic (absorbţia, metabolizarea, eliminarea).

Faza a II-a. — Medicamentul se administrează la un număr relativ mic de bolnavi, sub supraveghere atentă, în vederea stabilirii preliminare a securităţii şi a eficacităţii curative sau profilactice faţă de boala în care se presupune a fi indicat.

Faza a III-a. — Se efectuează încercări clinice extensive la grupe de bolnavi cărora li se administrează medicamentul în vederea stabilirii securităţii, eficacităţii şi schemelor de dozare optime, pentru tratamentul, profilaxia sau diagnosticul bolii corespunzătoare.

Faza a IV-a. — Monitorizarea medicamentului, după aprobarea sa oficială şi introducerea în terapeutică, în scopul decelării reacţiilor adverse (farmacovigilenţă), al supravegherii folosirii şi modalităţilor de prescriere.

Scanned with OKEN Scanner

4.2.2. STUDIUL CLINIC CONTROLAT

În investigarea clinică a medicamentului, valoarea cercetării este în funcţie de ponderea relativă a factorilor farmacologici urmăriţi şi aceea a factorilor neesenţiali, întîmplători, care pot influenţa răspunsul, interferînd rezultatele. Pentru a putea stabili proprietăţile esenţiale, reale, ale substanţei cercetate, este obligator ca în anumite faze (mai ales a III-a), studiul clinic farmacologic să aibă un caracter controlat.

Elementul principal, care defineşte termenul de studiu clinic controlat al medicamentului, este comparaţia simultană a rezultatelor obţinute la bolnavii care primesc substanţa de cercetat, cu cele obţinute la bolnavi martor.

Abordarea cercetării clinice comparative presupune formarea unui colectiv care să cuprindă un farmacolog, clinicianul de specialitatea corespunzătoare şi un statistician. Aceştia stabilesc un plan foarte precis al cercetării, operaţiune indispensabilă, care marchează, încă înainte de începerea investigării, calitatea acesteia.

Pentru ca o comparaţie să fie corectă, bolnavii cuprinşi în studiu trebuie să fie, în limitele posibilului, similari (deci comparabili). Aceasta obligă la stabilirea prealabilă a criteriilor de admitere şi de excludere

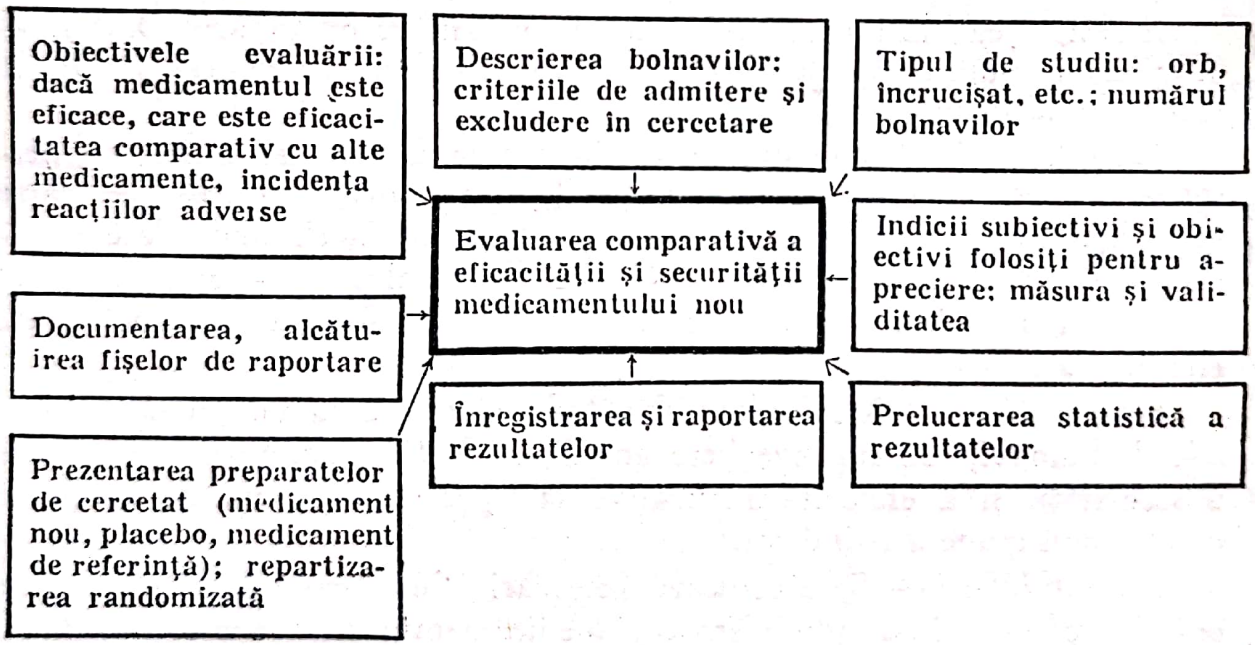


Fig. 23. Schema studiului clinic controlat.

din studiu. Primul element care trebuie precizat este boala tratată, definind exact entitatea nosologică, stabilind, cînd este cazul, condiţii de etiologie, durată a afecţiunii, tip anatomopatologic, imagine radiologică, prezenţa unui germene etc. De asemenea trebuie avute în vedere

Scanned with OKEN Scanner

toate variabilele cunoscute — vîrstă, sex etc. — care pot influenţa rezultatele dacă sînt repartizate inegal. Criteriile de excludere din lot trebuie să fie riguroase, deşi nu excesiv de severe (pentru a nu micşora prea mult numărul bolnavilor). Este necesar să se acorde o atenţie mare contraindicaţiilor tratamentului propus. O condiţie importantă este aceea ca bolnavii să colaboreze cu medicul, altfel rezultatele nu vor fi corecte. Neselecţionarea judicioasă viciază rezultatele, le face nereproductibile, face ca un număr mare de bolnavi să iasă din lot pe parcursul cercetării.

În planificarea studiului controlat trebuie stabiliţi termenii comparaţiei. Bolnavii martor pot primi un placebo sau un medicament de referinţă.

În sens general, prin *placebo* se înţelege orice modalitate terapeutică (sau componentă a sa) capabilă să modifice, de obicei în sens favorabil (real sau aparent), starea bolnavului, dar lipsită în mod obiectiv de activitate specifică în situaţia dată. Efectul placebo poate fi definit ca efectul de natură psihologică al oricărei substanţe sau procedeu, administrate terapeutic, care survine independent sau puţin dependent de efectele farmacologice propriu-zise ale substanţei sau de efectele specifice ale procedeului folosit. Mecanismul efectului placebo nu este deplin lămurit. Unul din factorii care favorizează dezvoltarea acestui efect este existenţa relaţiilor medic-pacient, fie ca o experienţă trecută, fie mai ales atunci cînd se desfăşoară în prezent, în mod dinamic. Condiţionarea unor experienţe privind medicul, actul terapeutic sau starea de boală, poate influenţa puternic răspunsul. Reacţiile placebo sînt mai intense şi mai frecvente cînd tratamentul se adresează unor simptome subiective — de exemplu durerea, greaţa — sau unor parametri biologici sub control vegetativ sau endocrin puternic — de exemplu secreţia gastrică, motilitatea intestinală, presiunea arterială. Anxietatea, teama, speranţa favorizează reacţiile psihologice. O condiţie importantă pentru efectul placebo este evoluţia variabilă, individuală sau în timp, a stării patologice tratate.

Persoanele care reacţionează la placebo — aşa-numiţii *placeboreactivi* — nu fac parte dintr-o grupă de populaţie cu caracteristici biologice şi psihologice bine precizate. Opinia că pacienţii uşor sugestionabili, sau cei cu comportament isteric, au o tendinţă crescută de a reacţiona la placebo, este foarte probabil falsă, ca şi ideea că simptomele sau bolile care răspund la placebo nu sînt reale sau sînt de natură pur psihică. De cele mai multe ori reacţia placebo nu poate fi prevăzută la un individ sau altul; uneori aceeaşi persoană poate reacţiona diferit, în funcţie de timp, boala tratată, tipul de medicaţie etc. În general se apreciază că proporţia placeboreactivilor este de circa 35% în caz de dureri postoperatorii, cefalee, dureri anginoase, anxietate, tensiune psihică, tulburări

Scanned with OKEN Scanner

de dispoziţie, tuse, răceală comună, ceva mai puţin în alte situaţii — de exemplu *status astmaticus*, hipertensiune arterială, stări depresive severe. Fenomenele organice clare, ca modificările radiologice ale oaselor sau dezvoltarea tumorilor canceroase, nu suferă practic influenţe de tip placebo.

În condiţii terapeutice, efectul placebo, folosit în mod raţional şi etic, poate fi deosebit de util. În cercetarea de farmacologie clinică însă, efectul placebo poate modifica rezultatele creînd o imagine falsă despre eficacitatea şi securitatea medicamentului studiat. De aceea, atunci cînd în cadrul studiului controlat se urmăreşte răspunsul la întrebarea dacă medicamentul este eficace sau nu, este uneori necesară compararea cu o substanţă inactivă, pentru a fi în măsură de a controla interferenţele psihice. În acest caz substanţa inactivă folosită ca placebo trebuie deghizată astfel încît să imite, ca formă, medicamentul activ. Compararea cu un placebo este indicată atunci cînd substanţa cercetată are o activitate moderată sau slabă sau/şi cînd lipsesc criterii obiective de apreciere a eficacităţii — de exemplu în cazul tranchilizantelor sau al antianginoaselor. Cînd medicamentul investigat este foarte activ, cînd există criterii obiective de apreciere a eficacităţii, utilizarea pentru comparaţie a placebo-ului nu este recomandabilă. Trebuie avute în vedere şi limitările de ordin etic în folosirea substanţelor inactive — bolile grave, situaţiile acute care primejduiesc viaţa, afecţiunile care impun tratament medicamentos continuu, cele care nu permit lipsirea bolnavilor de o medicaţie eficace.

Atunci cînd studiul controlat urmăreşte răspunsul la întrebarea dacă substanţa cercetată este mai eficace sau nu decît alte modalităţi terapeutice existente, ca şi ori de cîte ori nu este recomandabilă utilizarea placebo-ului, comparaţia se face cu un *medicament de referinţă*, ales dintre substanţele bine cunoscute ca eficace în situaţia clinică respectivă. Medicamentul de referinţă trebuie să corespundă efectului urmărit şi să fie asemănător substanţei noi investigate, în acest fel comparaţia fiind validă şi adecvată.

Comparaţia între substanţa de cercetat, pe de o parte, şi placebo sau medicamentul de referinţă, pe de alta, se poate face *deschis* („open"), *simplu-orb* („single-blind") sau *dublu-orb* („double-blind"). În studiul deschis bolnavii şi medicul cunosc tratamentele administrate. Metodele oarbe se folosesc atunci cînd probabilitatea interferenţelor de ordin psihologic este mare. În studiul simplu-orb medicul cunoaşte identitatea celor două (sau mai multe tipuri de tratament), dar bolnavii nu o cunosc. Studiul dublu-orb prevede ca nici bolnavii nici medicul curant să nu cunoască identitatea tratamentelor, care sînt repartizate de o a treia persoană, de obicei farmacologul. Metoda dublu-orb anulează factorul

Scanned with OKEN Scanner

de eroare derivat din componenta de efect placebo, eventualele influenţe de ordin psihic fiind distribuite în mod egal între loturile de cercetare.

O importanţă deosebită pentru corectitudinea comparaţiei o are distribuirea bolnavilor în loturile de cercetare, astfel încît acestea să fie cît mai asemănătoare. Pentru aceasta este necesară repartizarea egală a variabilelor, nu numai a celor cunoscute ci şi a celor necunoscute (inclusiv variaţia biologică), care ar putea influenţa rezultatele. Distribuirea uniformă poate fi asigurată numai prin *randomizare*, adică prin stabilirea întîmplătoare, încă înaintea începerii experimentării, a repartizării fiecărui bolnav într-un lot sau altul. Randomizarea se face fie prin tragere la sorţi, fie prin folosirea unor tabele de numere întîmplătoare. Fiecare din persoanele cuprinse în studiu este numerotată şi repartizată dinainte unui tip de tratament, primind medicaţia corespunzătoare numărului respectiv. Codul randomizării trebuie să rămînă secret pînă la prelucrarea finală a rezultatelor.

Proiectul de experimentare trebuie să precizeze tipul de organizare a loturilor de cercetare: perechi potrivite, grupe comparative, încrucişare, cercetare secvenţială. *Perechile potrivite* se obţin prin cuplarea a cîte 2 bolnavi, astfel încît fiecare pereche, ale cărei unităţi primesc unul sau altul dintre tratamente, să cuprindă bolnavi cît mai asemănători (ca sex, vîrstă, formă de boală etc.). Dezavantajul acestei metode constă în faptul că bolnavii nu pot fi perfect identici; de asemenea este dificil de a forma perechi potrivite atunci cînd bolnavii nu sînt de la început la dispoziţia cercetătorului. *Grupurile comparative*, destinate celor două (sau mai multe) tratamente, sînt mai uşor de realizat. Numărul bolnavilor trebuie să fie suficient de mare pentru a asigura repartizarea egală a variabilelor necunoscute între grupe. *Încrucişarea* („cross-over") constă în administrarea tratamentelor alternativ, aceluiaşi bolnav, care primeşte, de exemplu, substanţa A apoi B, încrucişat cu alt bolnav, care primeşte cele două substanţe în altă succesiune — respectiv B, A. În aceste condiţii fiecare bolnav este propriul său martor, ceea ce este deosebit de avantajos. Eventualele interacţiuni între cele două medicamente, ca şi influenţele psihice reziduale, pot fi evitate prin intercalarea unei pauze de cîteva zile (sau mai mult, după caz) între tratamente. Tipul încrucişat de proiect experimental poate fi aplicat numai în acele boli în care simptomele revin la valoarea lor iniţială după terminarea administrării fiecărui tratament. În cazul *investigării secvenţiale*, numărul bolnavilor nu este stabilit de la început, cercetarea fiind continuată pînă cînd rezultatele devin concludente. Se stabileşte un criteriu de apreciere comparativă de tip preferinţă. Observaţiile se fac împerecheat, marcînd de fiecare dată superioritatea unuia sau celuilalt dintre tratamente. Un tip special de înregistrare grafică a preferinţelor permite oprirea studiului atunci cînd se poate afirma, cu un anumit grad de

Scanned with OKEN Scanner

semnificaţie statistică, că unul dintre tratamente este superior celuilalt sau că acestea nu se deosebesc între ele.

Criteriile de apreciere a eficacităţii sau a reacţiilor adverse trebuie stabilite precis înainte de începerea cercetării. Este necesar ca, în măsura posibilului, pe lîngă indicii subiectivi să fie aleşi indici obiectivi, cantificabili, care să permită exprimarea cifrică şi evaluarea statistică. Modalităţile de măsurare, riguros standardizate, trebuie să fie fidele, stabile în timp, sensibile şi valide. Măsurarea trebuie făcută mereu de către aceeaşi persoană, pentru a evita variaţiile interpersonale, care pot fi uneori considerabile. Cînd bolnavii trebuie să răspundă la o întrebare, aceasta se formulează în mod standard, pentru a evita influenţe subiective.

Măsurarea şi înregistrarea rezultatelor se face în termene dinainte stabilite. Rezultatele se trec pe fişe-tip. În final datele se prelucrează statistic, stabilindu-se semnificaţia diferenţelor care există între tratamente.

4.3. CONDIŢIILE ETICE ALE EXPERIMENTĂRII CLINICE

Privită sub aspect etic, investigarea clinică a medicamentelor se face spre beneficiul bolnavilor cuprinşi în cercetare şi/sau spre beneficiul ulterior al multor alţi bolnavi, care vor avea la dispoziţie modalităţi eficace de tratament.

În toate fazele sale de desfăşurare, cercetarea de farmacologie clinică trebuie condusă după reguli etice stricte, cu toate precauţiile medico-legale de rigoare. *Codul de la Nürnberg*, statuat după cel de al doilea război mondial (cu ocazia judecării unor medici nazişti, criminali de război) prevede două condiţii principale pentru experimentarea clinică: consimţămîntul bolnavului şi lipsa de nocivitate a tratamentului. *Declaraţia de la Helsinki* redactată de Asociaţia Medicală Internaţională (în 1964) cuprinde următoarele:

Principii de bază

— Cercetarea clinică trebuie să se conformeze principiilor morale şi ştiinţifice care justifică cercetarea medicală şi să se bazeze pe experimente de laborator şi experimente pe animale, sau pe alte fapte stabilite ştiinţific.

— Cercetarea clinică trebuie condusă numai de persoane calificate ştiinţific şi efectuată sub supravegherea unui medic calificat.

— Cercetarea clinică nu poate fi efectuată în mod legitim decît dacă importanţa obiectivului justifică riscul inerent pentru subiect.

— Orice proiect de cercetare clinică trebuie precedat de determinarea îngrijită a riscurilor inerente, în comparaţie cu beneficiile previzibile pentru subiect sau pentru alţii.

Scanned with OKEN Scanner

— Medicul trebuie să ia precauţii speciale atunci cînd efectuează o cercetare clinică în care este posibilă alterarea personalităţii subiectului prin medicamente sau prin procedeul experimental.

Cercetarea clinică asociată cu îngrijirea profesională

— În tratamentul bolnavului medicul trebuie să aibă libertatea de a folosi un nou mijloc terapeutic, dacă după judecata sa acesta oferă speranţa de salvare a vieţii, restabilire a sănătăţii sau uşurare a suferinţei.

— Ori de cîte ori este posibil, în acord cu psihologia bolnavului, medicul trebuie să-i obţină consimţămîntul liber dat, după explicaţii complete. În caz de incapacitate legală, consimţămîntul poate fi obţinut şi de la aparţinători sau tutorele legal; în cazul incapacităţii fizice permisiunea aparţinătorilor sau tutorelui legal o înlocuieşte pe aceea a bolnavului.

— Medicul poate asocia cercetarea clinică cu îngrijirea profesională, obiectivul fiind obţinerea de noi cunoştinţe medicale, numai în măsura în care cercetarea clinică este justificată de valoarea sa terapeutică pentru bolnav.

În cazul evaluării clinice a unui medicament nou, medicul trebuie să explice bolnavului că urmează să participe la experimentarea unei substanţe a cărei valoare nu este cunoscută, că cercetarea se face comparativ, deci este posibil să i se repartizeze prin randomizare un tratament sau altul (eventual placebo), că există anumite avantaje, dar şi riscuri. Consimţămîntul liber şi în cunoştinţă de cauză, se acordă obişnuit în scris. În cazul cercetării ştiinţifice, fără beneficiu terapeutic imediat — de exemplu atunci cînd se fac determinări farmacocinetice — se folosesc voluntari sănătoşi sau bolnavi, motivaţia participării la experiment fiind de ordin moral sau material.

4.4. NOMENCLATURA MEDICAMENTELOR

Nomenclatura medicamentelor, prin complexitatea ei formală, oglindeşte complexitatea problemelor de fond pe care le ridică medicamentul modern.

Denumirea chimică este de obicei prea complicată pentru a fi utilizată practic. Se folosesc numele chimice numai pentru unele medicamente cu structură simplă sau relativ simplă.

Denumirea internaţională (DCI — denominatio communis internationalis) este propusă sau recomandată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (Naţiunile Unite). Are drept scop internaţionalizarea numelor medicamentelor şi se foloseşte în literatura ştiinţifică. În lucrarea de faţă

Scanned with OKEN Scanner

denumirea internațională a fost utilizată preferențial ori de cîte ori a fost posibil. Dezavantajul numelor internaționale este că, de multe ori, sînt lungi și incomode.

Denumirea oficinală este cea prevăzută în farmacopee, în cazul țării noastre în Farmacopeea Română (ultima ediție — a IX-a) și reprezintă denumirea oficială în țara respectivă, folosită în farmacie și pentru prescripția magistrală. În Farmacopeea Română multe denumiri corespund celor internaționale.

Denumirea aprobată sau *generică* este o denumire oficială care nu figurează în farmacopeea națională și care se folosește în anumite țări (Anglia, Statele Unite) pentru medicamente aprobate de comitete speciale.

Denumirea comercială este stabilită de firma sau fabrica care a preparat medicamentul. De multe ori este înregistrată sau patentată (se notează cu indicativul ^{R}). Numele comerciale sînt larg răspîndite și se întrebuințează curent în prescripție. Deși mai plăcute și mai ușor de memorat, ele nu sînt întotdeauna adecvate, putînd preta la confuzii, chiar la greșeli terapeutice. Numărul mare al numelor comerciale străine constituie astăzi o dificultate serioasă pentru cunoașterea și recunoașterea medicamentelor. Un exemplu ilustrativ este acidul acetilsalicilic, care figurează sub aproape 200 de denumiri comerciale. În lucrarea de față numele comerciale românești sînt notate cu indicele^{+}.

4.5. REGLEMENTĂRILE PRIVIND MEDICAMENTUL IN ȚARA NOASTRĂ

În țara noastră forul oficial care analizează problemele complexe ale medicamentului și face propuneri de îmbunătățire este *Comisia Medicamentului și pentru Farmacovigilență* (instituită de către Ministerul Sănătății prin ordinul nr. 545 din 16 octombrie 1973). Această comisie își desfășoară activitatea la *Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice* sub îndrumarea și controlul *Direcției Farmaceutice și a Aparaturii Medicale* din *Ministerul Sănătății.*

În problema *cercetării și introducerii medicamentelor noi,* Comisia Medicamentului și pentru Farmacovigilență are în principal următoarele atribuții:

— analizează propunerile privind introducerea în terapeutică a medicamentelor noi și avizează fabricarea în țară sau importul lor pe baza concluziilor, verificărilor de laborator și experimentărilor clinice;

— analizează protocoalele pentru verificarea de laborator și experimentarea clinică a medicamentelor noi și face recomandări de îmbunătățire a lor dacă este cazul;

Scanned with OKEN Scanner

— propune formele farmaceutice cele mai potrivite de condiţionare a fiecărui medicament nou, în funcţie de domeniile medicale în care este indicat medicamentul;

— face propuneri de îmbunătăţire a prospectelor medicamentelor româneşti urmărind înscrierea indicaţiilor terapeutice exacte, a contraindicaţiilor, a reacţiilor adverse şi a posologiei;

— avizează propunerile de denumiri pentru medicamentele româneşti;

— propune modul de eliberare a medicamentelor de către farmacii (cu prescripţie medicală care se reţine în farmacie, cu prescripţie medicală care nu se reţine de către farmacie sau fără prescripţie medicală);

— face propuneri pentru includerea unor medicamente în nomenclator şi scoaterea celor depăşite;

— face propuneri cu privire la industrializarea în ţară a unor medicamente necesare terapeuticii şi cooperarea cu firme străine pentru realizarea unor medicamente ce au fost experimentate clinic;

— avizează fabricarea produselor cosmetice.

Propunerile de introducere în terapeutică a medicamentelor, atît cele realizate în ţară cît şi cele din import, se înregistrează la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului şi Cercetări Farmaceutice. Aceste propuneri trebuie să cuprindă întreaga documentaţie din care să rezulte caracteristicile produsului respectiv, precum şi justificarea ştiinţifică (terapeutică) a propunerii. Pentru substanţele medicamentoase documentaţia trebuie să cuprindă următoarele date: formula brută, formula de structură, greutatea moleculară, caracteristicile fizico-chimice, studii farmacologice din care să rezulte activitatea şi inocuitatea substanţei, scurtă descriere a procesului tehnologic de preparare, materiile prime folosite. Pentru medicamentele condiţionate documentaţia trebuie să cuprindă: denumirea, forma farmaceutică, formula de preparare, sursa materiilor prime şi calitatea lor, proveniența componentelor (din ţară sau din import), indicaţiile terapeutice, modul de întrebuinţare, posologia, reacţiile adverse. Pe baza documentaţiei întocmite de Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului, Comisia Medicamentului şi pentru Farmacovigilenţă acordă *avizul de necesitate* sau respinge propunerea. O dată cu acordarea avizului de necesitate Comisia dă indicaţii privind desfăşurarea verificărilor de laborator şi experimentările clinice.

Pentru produsele originale avizul de necesitate se dă în maximum 3 luni de la înregistrarea propunerii iar verificările de laborator durează 1—12 luni pînă la 1—2 ani de la începerea cercetării de către unitatea sanitară respectivă. Verificările de laborator se efectuează de către Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului şi Cercetări Farmaceutice, care asigură reactivii, animalele de laborator, substanţele de referinţă necesare. Pe baza rezultatelor pozitive de laborator se trece la experimentarea clinică, care se efectuează în cel puţin 3 unităţi de

Scanned with OKEN Scanner

specialitate, pe loturi de circa 30 bolnavi, pe baza protocolului întocmit de Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului şi Cercetări Farmaceutice, cu sprijinul catedrelor de farmacologie şi farmacodinamie din Institutele medico-farmaceutice şi al secţiilor clinice de specialitate. Rezultatele experimentărilor clinice, prelucrate statistic, sînt consemnate într-un referat. În cazul concluziilor favorabile, Comisia Medicamentului şi pentru Farmacovigilenţă acordă *avizul terapeutic*. Urmează controlul de laborator şi experimentările clinice, după caz, pe probele din şarja „0". Dacă rezultatele acestora sînt favorabile, Comisia Medicamentului şi pentru Farmacovigilenţă acordă *avizul de fabricaţie*, care este înaintat Ministerului Sănătăţii, împreună cu documentaţia produsului respectiv. Ministerul emite *autorizaţia de fabricaţie*, care este transmisă celor interesaţi de către Direcţia Farmaceutică şi a Aparaturii Medicale. Orice modificare intervenită ulterior în formula medicamentului autorizat comportă emiterea unei noi autorizaţii de fabricaţie, care se face la propunerea Comisiei Medicamentului.

Pentru produsele de import, avizele de necesitate se acordă în 2—4 săptămîni de la primirea propunerii, dacă aceasta îndeplineşte toate elementele necesare. Verificările de laborator se efectuează în 2—4 luni, iar experimentarea clinică se efectuează timp de 3—12 luni de la primirea probelor. Introducerea în terapeutică a medicamentelor de import se face pe baza avizului anual dat de Comisia Medicamentului şi pentru Farmacovigilenţă, la propunerea Institutului pentru Controlul de Stat al Medicamentului bazată pe documentaţia produsului. Propunerile sînt înaintate Ministerului Sănătăţii pentru întocmirea nomenclatorului şi eventuala aprobare a importului, în funcţie de necesităţi şi de posibilităţi.

În problemele de *farmacovigilenţă* Comisia Medicamentului şi pentru Farmacovigilenţă are în principal următoarele atribuţii:

— analizează cauzele incidentelor şi accidentelor medicamentoase şi face propuneri corespunzătoare;

— analizează şi validează datele privind reacţiile adverse, stabilind care dintre acestea trebuie comunicate de către Ministerul Sănătăţii Centrului Internaţional pentru Farmacovigilenţă din cadrul O.M.S.;

— propune măsuri pentru îmbunătăţirea sistemului de raportare a datelor cu privire la fenomenele adverse;

— dă recomandări cu privire la difuzarea în teritoriu, de către Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului şi Cercetări Farmaceutice, a materialelor documentare de informare, referitoare la reacţiile adverse şi prevenirea sau combaterea lor;

— face propuneri pentru înscrierea în planurile de cercetare ale institutelor şi centrelor de cercetare şi ale instituţiilor de învăţămînt

Scanned with OKEN Scanner

superior a unor teme privind reacţiile adverse provocate de unele grupe de medicamente, precum şi asigurarea bazei materiale prin completarea dotării existente, în vederea realizării acestor cercetări;

— indică măsurile ce se impun pentru reducerea toxicităţii medicamentelor puse în circulaţie;

— propune instructaje şi schimburi de experienţă cu privire la urmărirea reacţiilor adverse la medicamente între spitalele clinice şi alte spitale;

— sprijină elaborarea şi publicarea în revistele de specialitate a unor materiale pentru informarea medicilor şi farmaciştilor asupra reacţiilor adverse ale medicamentelor;

— transmite Ministerului Sănătăţii măsurile preconizate pentru îmbunătăţirea calităţii medicamentului.

În teritoriu activitatea pentru farmacovigilenţă este asigurată de către Centre de Referinţă şi Nuclee de Farmacovigilenţă.

Centrele de referinţă funcţionează în cadrul centrelor universitare cu următoarele sarcini:

— stabilesc lista clinicilor şi a secţiilor din spitale, inclusiv unităţile ambulatorii componente, desemnate pentru farmacovigilenţă intensivă, pe care o comunică Comisiei Medicamentului şi pentru Farmacovigilenţă;

— organizează supravegherea administrării medicamentelor în unităţile menţionate, desemnînd responsabili pentru farmacovigilenţă;

— întocmesc programul de activitate;

— urmăresc primirea fişelor completate de secţiile clinice şi alte secţii din spitale, pe care le analizează şi le transmit Comisiei Medicamentului şi pentru Farmacovigilenţă, cu observaţiile respective;

— fac propuneri de îmbunătăţire a metodologiei de detectare a reacţiilor adverse şi de înregistrare a acestora în fişe;

— organizează instructaje periodice cu responsabilii pentru farmacovigilenţă din secţiile clinice şi cu nucleele de farmacovigilenţă din spitale, asigurînd totodată publicarea, în presa locală, a materialelor de specialitate;

— efectuează studii de farmacovigilenţă dirijată (pe grupe de populaţie sau pe grupe de medicamente) şi studii pentru precizarea mecanismului patogenic al unor reacţii adverse, ameliorarea diagnosticului, prevenirea şi tratamentul acestora; organizează manifestaţii ştiinţifice pe linie de farmacovigilenţă;

— contribuie la acţiunile de educaţie sanitară în scopul combaterii abuzului de medicamente;

— recomandă spitalelor măsurile ce trebuie luate în prezenţa unor reacţii severe, comunicate telefonic (eventual le aprobă pe cele luate) şi

Scanned with OKEN Scanner

propun Comisiei Medicamentului şi pentru Farmacovigilenţă măsuri adecvate pentru reducerea nocivităţii medicamentelor;

— trimit la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului şi Cercetări Farmaceutice, pentru expertiză, probele de medicamente incriminate a fi generat reacţii adverse severe;

— solicită, la nevoie, recomandări şi chiar antidoturi pentru combaterea unor reacţii adverse severe foarte frecvente, care nu pot fi soluţionate prin mijloace locale.

Nucleele de farmacovigilenţă funcţionează în cadrul spitalului judeţean sau al altor spitale, cu următoarele sarcini:

— organizează supravegherea tratamentelor cu medicamente pentru detectarea reacţiilor adverse în spitale, pe care le consemnează în fişele de semnalare (*fişa de reacţii adverse*) primite de la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului şi Cercetări Farmaceutice, înaintînd aceste fişe Centrului de referinţă;

— efectuează, sub îndrumarea Centrului de referinţă, studiile de farmacovigilenţă dirijată;

— semnalează telefonic Centrului de referinţă reacţiile adverse severe cauzate de medicamente;

— înaintează la Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului şi Cercetări Farmaceutice probe din medicamentele care au provocat reacţii adverse severe.

Regimul produselor şi substanţelor stupefiante, adică al preparatelor capabile să producă dependenţă sau toxicomanie, este reglementat de Legea nr. 73/1969, Instrucţiunile nr. 103/1970 şi H.C.M. nr. 899/1970 (în concordanţă cu Convenţia unică a stupefiantelor, adoptată de O.N.U. în 1961 şi la care ţara noastră a aderat). Legea nr. 73/1969 prevede că în Republica Socialistă România sînt interzise producerea, deţinerea sau orice operaţie privind circulaţia produselor ori a substanţelor stupefiante, cultivarea în scop de prelucrare a plantelor care conţin substanţe stupefiante, precum şi organizarea ori îngăduirea consumului acestora în locuri anumite. De asemenea sînt interzise experimentarea produselor sau a substanţelor stupefiante, administrarea acestora sub orice formă unei alte persoane, fără indicaţie medicală, precum şi recoltarea ori deţinerea, în scop de prelucrare, a plantelor care conţin stupefiante. Aceste activităţi sînt permise, prin derogare, numai în scop uman sau veterinar, ştiinţific şi industrial, pe baza autorizaţiei eliberate de Ministerul Sănătăţii. Pentru fabricarea şi condiţionarea de produse şi substanţe stupefiante, în afară de autorizaţia eliberată de Ministerul Sănătăţii, este obligatorie şi înregistrarea la organele miliţiei, competente din punct de vedere teritorial. Produsele şi substanţele stupefiante pot

Scanned with OKEN Scanner

fi folosite în scop medical numai pe baza prescripţiilor medicilor umani sau, după caz, ale medicilor veterinari. Prescrierea se face pe formulare speciale, cu timbru sec, sau în condici de prescripţie medicală ori condici de aparat, destinate exclusiv prescrierii produselor şi substanţelor stupefiante, în cadrul unităţilor sanitare umane sau veterinare. Organele şi organizaţiile care desfăşoară activităţi cu produse sau substanţe stupefiante sînt obligate să păstreze o evidenţă zilnică a mişcării acestora. Produsele şi substanţele stupefiante sînt prevăzute în lista anexă nr. 1 a Instrucţiunilor nr. 103/1970. Contravenţiile la regimul stupefiantelor şi sancţionarea acestora sînt prevăzute în Legea nr. 32/1968.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BARRON B. A., BUKANTZ S. C. — The evaluation of new drugs, *Arch. Int. Med.* (*Chicago*), 1967, *119*, 547; DELAUNOIS A. L. (red.) — Biostatistics in Pharmacology, International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, section 7, Pergamon Press, Oxford, 1973; DUMITRESCU S. — Rolul farmacologiei experimentale şi relaţiile ei cu cercetarea clinică în realizarea medicamentelor noi, *Viaţa Medicală*, 1974, *21*, 7, 323; *** — FARMACOPEEA ROMÂNĂ, ed. a IX-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 1976; GHEORGHIU P., STROESCU V. — Elemente de Farmacologie Aplicată, Ed. Medicală, Bucureşti, 1965; GOLDSTEIN A., ARONOW L., KALMAN S. M. — Principles of Drug Action, ed. aII-a, Wiley, New York, 1974, p. 729—832; HARRIS E. L., FITZGERALD J. D. — The Principles and Practice of Clinical Trials, Livingstone, Edinburg, 1970; *** — Instrucţiunile Ministerului Sănătăţii nr. 103/1970 privind executarea prevederilor Legii 73/1969; *** — Legea nr. 73/1969 privind Regimul Produselor şi Substanţelor Stupefiante; LUTHY E. L., JOYCE C. R. B. — Die Notwendigkeit klinisch kontrolierter Untersuchungen für die Entwicklung neuer Medikamente, *Ther. Umschau.*, 1971, *28*, 4, 246; MAINLAND D. — Some research terms for beginners (statistical ward rounds — 17), *Clin. Pharmacol. Ther*, 1969, *10*, 714; MODELL W. — Principles for the choice of drugs, in Drugs of Choice 1977—1978, red. W. Modell, Mosby, Saint Louis, 1976, p. 3—19; NEGWER M. — Organisch-Chemische Arzneimittel und ihre Synonyma, Akademie Verlag, Berlin, 1967; NODINE J. H., SIEGLER P. E. (red.) — Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation, Year Book, Chicago, 1964; *** — Ordinul Ministerului Sănătăţii nr. 545/1973 privind instituirea Comisiei Medicamentului şi pentru Farmacovigilenţă şi aprobarea normelor privind organizarea şi funcţionarea acestei comisii; *** — Organisation Mondiale de la Santé-Pharmacologie clinique, contenu, organisation, enseignement, Ser. Rapp. Techn., 1966, 341; SÎRBU A., BINŢ M. — Importanţa şi particularităţile efectului placebo, *Neurol. Psihiat. Neurochir.*, 1972, *17*, 5, 453; SCHINDEL L. — Placebo und Placebo-Effekt in Klinik und Forschung. *Arzneimittel Forsch.*, 1967, 17, 892; SHAPIRO A. K. — Factors contributing to the placebo effect, *Amer. J. Psychother.*, 1964, *18* (supl.), 73; STROESCU V. — Farmacologia clinică, *Viaţa Med.*, 1971, *18*, 6, 761; STROESCU V. — Efectul placebo şi substanţele placebo, *Med. Internă* (*Buc*). 1975, *27*, 1, 3; *** — Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (France) — L'essai clinique contrôlé, *Thérapie*, 1973, *28*, 1, 7; TURNER R. A. — Screening Methods in Pharmacology, Academic Press, New York, 1965; VOICULESCU M. — Terapeutica în cadrul cercetărilor clinice (editorial), *Viaţa Med.*, 1972, *19*, 3, 97; *** — WHO-Symposium on Clinical Pharmacological Evaluation in Drug Control, sept. 1973, Glossary; WOLF S. — The pharmacology of placebos, *Pharmacol. Rev.*, 1950, *11*, 689.

Scanned with OKEN Scanner

5. TONICARDIACELE

Tonicardiacele sau *digitalicele* sînt substanţe care măresc forţa contractilă a inimii şi îi cresc randamentul, fiind capabile să compenseze insuficienţa cardiacă.

Moleculele au structură glicozidică, conţinînd un aglicon cu nucleu steroid-lactonic şi diferite zaharuri legate de acesta. Principalele plante, care cuprind glicozide tonicardiace sînt *Digitalis purpurea, D. Lanata* şi unele specii de *Strophantus.*

Creşterea forţei de contracţie a miocardului reprezintă acţiunea principală. Contracţia intensă a ventriculului se traduce prin mărirea presiunii intraventriculare. Viteza de contracţie (micşorată în insuficienţa cardiacă) este crescută. Faza de preejecţie este scurtată; timpul de ejecţie absolut al ventriculului stîng nu se modifică, dar timpul de ejecţie corectat la frecvenţă (parametru alungit în insuficienţa cardiacă) este micşorat.

Stimularea contracţiei nu are consecinţe circulatorii evidente cînd inima este normală, deoarece contractilitatea nu reprezintă în acest caz un factor limitant al debitului cardiac. În insuficienţa cardiacă creşterea contracţiei prin digitalice produce mărirea volumului-bătaie şi a debitului-minut, cu golirea, respectiv umplerea mai bună a inimii. Consecutiv se ameliorează circulaţia la nivelul diferitelor organe, în miocard, plămîni, rinichi. Presiunea venoasă scade şi staza diminuează. Plămînul este degajat de excesul de lichid care îl inundă, dispneea dispare, volumul ficatului se micşorează, edemele sînt mobilizate. Roentgenogramele toracice arată că venele pulmonare sînt mai puţin proeminente şi volumul inimii este micşorat.

Munca inimii este sporită fără mărirea corespunzătoare a consumului de oxigen, ceea ce este deosebit de avantajos în insuficienţa cardiacă. Această particularitate metabolică a fost dovedită la om cu ajutorul cateterizării cardiace, care a făcut posibilă determinarea fluxului coronarian şi a diferenţelor arteriovenoase de oxigen şi metaboliţi. Creşterea forţei contractile se datoreşte unei acţiuni directe asupra miocardului. Electrocardiografic este caracteristică modificarea procesului de repola-

Scanned with OKEN Scanner

rizare ventriculară, care survine mai curînd, este mai rapid şi progresează de la endocard spre epicard. Aşa se explică scurtarea intervalului Q—T, deprimarea segmentului ST şi aplatizarea sau inversarea undei T.

La nivel molecular, se presupune că mărirea forţei de contracţie este consecinţa creşterii concentraţiei intracelulare a ionilor de calciu, adiacenţi proteinelor contractile. Digitalicele stimulează ATP-aza membranară sarcoplasmică, transportoare de calciu, crescînd cantitatea acestor ioni în sacii reticulului sarcoplasmic. Consecutiv, potenţialul de acţiune eliberează mai mult Ca^{2+} în citoplasmă — ionii de calciu activează ATP-aza miozinică, furnizînd energia necesară pentru contracţie.

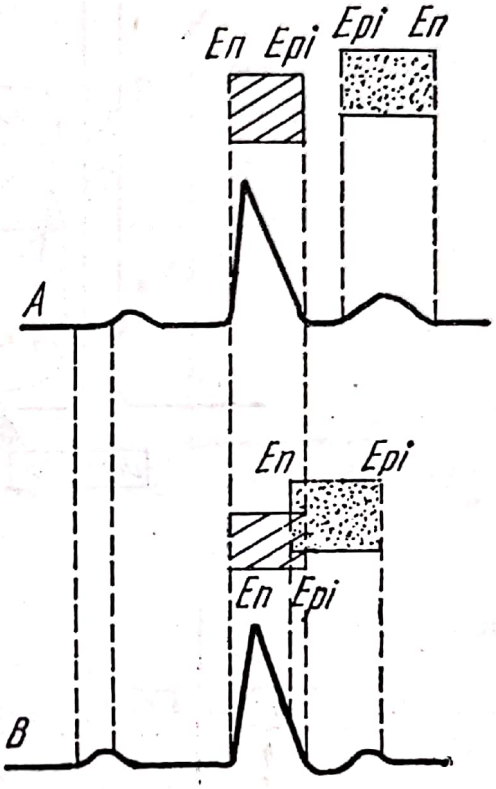


Fig. 24. **Efectele digitalicelor asupra electrocardiogramei (diagrama înregistrată de la un electrod epicardic); A — normal, B— după un digitalic (după Meyers F. H., Jawetz E., Goldfien A. — Medical Pharmacology, pag. 134, Lange, Los Altos, 1972).**

Tonicardiacele *diminuează automatismul nodului sinoatrial,* scăzînd frecvenţa ritmului sinuzal. Pentru dozele mici acţiunea este predominant de natură vagală (poate fi suprimată prin atropină), dar pentru cele mari predomină o componentă miocardică directă. În insuficienţa cardiacă rărirea ritmului este datorită, în mare parte, suprimării reflexului tahicardizant, ca urmare a scăderii presiunii venoase. Efectul bradicardizant este util, deoarece permite o umplere mai bună şi lungeşte diastola în cursul procesului de compensare. În tahicardia atrială sensibilizarea nodului sinoatrial la influenţele vagale explică de ce digitalizarea creşte eficienţa manevrelor de stimulare vagală.

Sub influenţa tonicardiacelor este *încetinită conducerea atrioventriculară* şi este *crescută perioada refractară a ţesutului specializat.* Aceste acţiuni sînt predominant directe şi în mică parte de natură vegetativă (vagală şi antiadrenergică). Ele se traduc ECG prin prelungirea intervalului P—R. Efectul este util în fibrilaţia atrială, deoarece realizează micşorarea frecvenţei ventriculare; un număr mai mic de impulsuri atriale pot genera unde de depolarizare propagate către ventricul. În cazul flutterului atrial, pe lîngă rărirea ritmului ventricular, se observă adesea transformarea în fibrilaţie atrială, datorită *scurtării perioadei refractare a miocardului contractil;* la oprirea tratamentului digitalic se poate instala ritmul sinuzal.

Scanned with OKEN Scanner

Tonicardiacele injectate intravenos cresc uşor presiunea arterială la persoanele normale, predominant prin acţiune vasoconstrictoare directă. În insuficienţa cardiacă modificările tensionale sînt secundare compensării: presiunea sistolică poate creşte prin mărirea debitului cardiac, iar

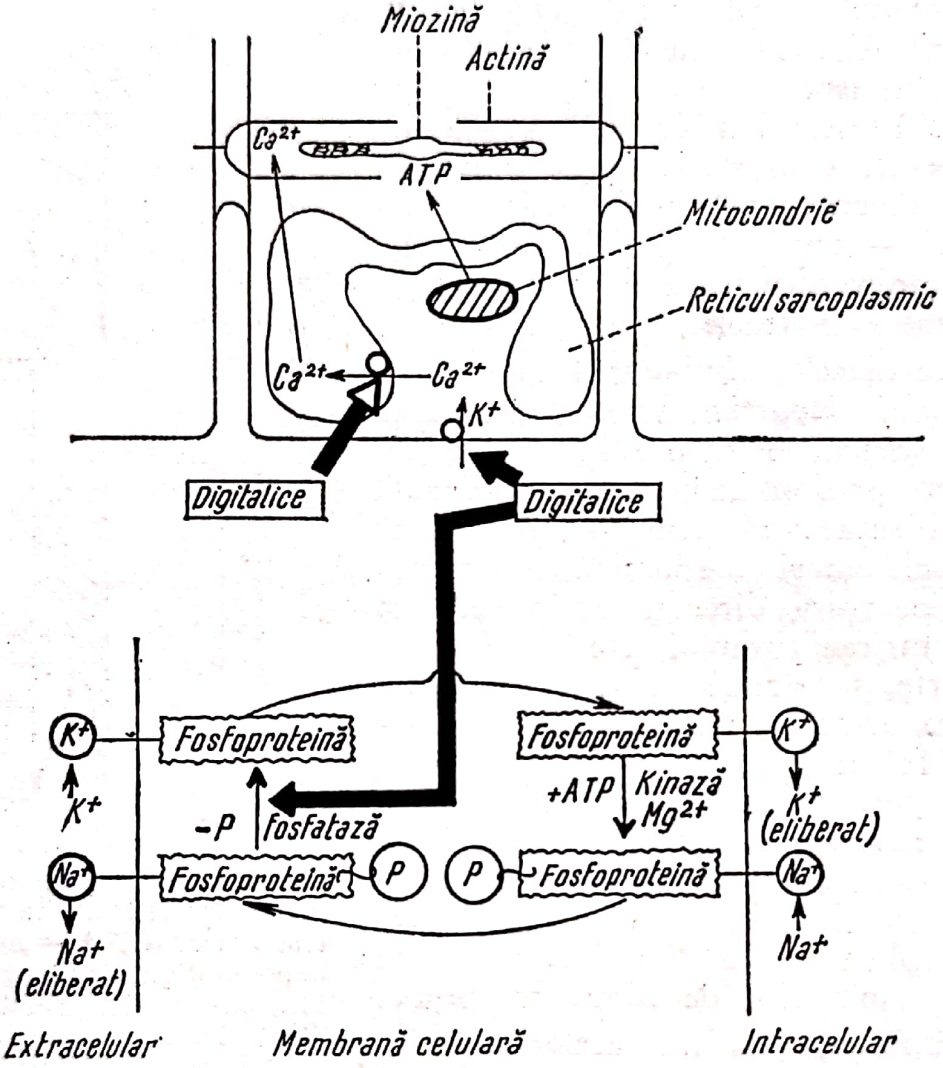


Fig. 25. Mecanismul intim de acţiune a tonicardiacelor la nivelul miocardului; sus — influenţarea pompelor de Ca^{2+} şi de K^+. jos — modul în care este inhibată pompa de K^+.

cea diastolică poate scădea prin suprimarea vasoconstricţiei reflexe, consecutiv ameliorării oxigenării tisulare.

Efectul diuretic, care apare în insuficienţa cardiacă, este secundar compensării. Creşterea debitului inimii permite mărirea filtrării glomerulare, favorizează mobilizarea lichidului din ţesuturi şi corectează hiperaldosteronismul secundar (ameliorarea circulaţiei renale şi mărirea vole-

miei suprimă intervenţia reactivă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron).

Toxicitatea glicozidelor tonicardiace este mare. Doza terapeutică maximă se situează în imediata apropiere a dozei toxice minime. Aşa se

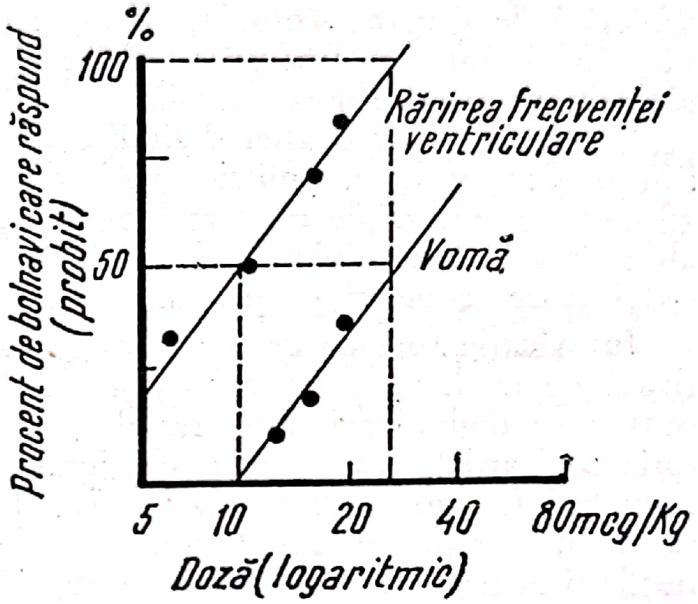


Fig. 26. Relaţiile doză-efect terapeutic (rărirea cu 40—50% a frecvenţei ventriculare la bolnavi cu fibrilaţie atrială) şi doză-efect toxic (vomă), pentru digitoxină (după Marsh D. F. — Outline of Fundamental Pharmacology, fig. 7, Springfield Ill., Thomas, 1951).

explică incidenţa mare a reacţiilor adverse la bolnavii sub tratament digitalic — 10—20% în condiţii de spitalizare, peste 20% ambulator.

Efectele toxice cardiace reprezintă exagerarea unor acţiuni care apar chiar din zona terapeutică: diminuarea automatismului nodului sinuzal, care poate duce la bradicardie excesivă, creşterea automatismului extrasinuzal şi scăderea perioadei refractare a miocardului contractil, cu aritmii ectopice consecutive, deprimarea conducerii în ţesutul specializat şi creşterea perioadei refractare a nodului atrioventricular, care poate fi cauză de bloc. Bradicardia sinuzală poate constitui un semn de supradozare. Aritmiile ectopice digitalice sînt greu de deosebit de cele determinate de afecţiunea cardiacă propriu-zisă. Extrasistolele ventriculare sînt puţin specifice; deseori au caracter de ritm bigeminat. Mai caracteristice pentru intoxicaţia digitalică sînt tahicardia ventriculară, tahicardia atrială cu bloc, tahicardia nodală, aritmiile multifocale (de exemplu extrasistole ventriculare cu tahicardie atrială şi bloc). În cazuri rare poate apare fibrilaţie ventriculară (tahicardia ventriculară, extrasistolele ventriculare multifocale, tahicardia atrială cu bloc pot semnala acest accident mortal).

Apariţia focarelor de automatism ectopic la dozele toxice se datoreşte influenţării echilibrului ionic al fibrei miocardice. Dozele mari de digitalice provoacă pierdere de potasiu din celulele miocardice, probabil ca urmare a inhibării ATP-azei membranare sarcolemice, care funcţionează

Scanned with OKEN Scanner

ca pompă de Na^+—K^+. Aceasta determină modificarea patologică a potenţialului transmembranar.

Alte simptome care semnalează supradozarea digitalicelor sînt: anorexia, ameţelile, greaţa şi voma (de origine centrală sau prin reflexe declanşate de iritaţia mucoasei gastrice), mai rar diareea; uneori survin tulburări de vedere (scotoame, imagini colorate în galben sau albastru). La bătrîni sînt mai frecvente cefaleea, parestezia circumorală, starea de somnolenţă sau confuzia mintală.

Simptomele intoxicaţiei digitalice nu apar într-o anumită ordine. Ele sînt în funcţie de un număr mare de variabile, incluzînd concentraţia glicozidei şi viteza de creştere a acesteia, starea funcţională a inimii şi a altor organe, dezechilibrul electrolitic şi efectele medicaţiei asociate. Episodul toxic se menţine aproximativ 2 zile de la oprirea tratamentului.

Intoxicaţia survine de obicei ca urmare a supradozării cronice, favorizată de tendinţa la acumulare a unor glicozide; cîteodată ea poate fi consecinţa digitalizării prea rapide. Lipsa de răspuns a inimii la medicaţia tonicardiacă, agravarea afecţiunii cardiace tratate, stările de hiperexcitabilitate miocardică măresc riscul efectelor cardiotoxice. Funcţia renală necorespunzătoare favorizează de asemenea intoxicaţia. Hipokaliemia prin tratament diuretic intensiv, sau de alte cauze, constituie alt factor favorizant, considerînd că toxicitatea digitalicelor se datoreşte tocmai pierderii de potasiu din miocard. Deoarece ionii de calciu măresc automatismul, creşterea calcemiei, de exemplu prin injectarea intravenoasă de calciu, poate declanşa aritmii grave. Asocierea substanţelor simpatomimetice (de exemplu adrenalina, efedrina, izoprenalina) este deosebit de periculoasă.

Fenomenele toxice miocardice cedează obişnuit la simpla oprire a medicaţiei. Tratamentul este necesar atunci cînd aritmia agravează condiţiile hemodinamice sau cînd semnalizează riscul fibrilaţiei ventriculare. *Potasiul* este de ales pentru suprimarea rapidă a aritmiilor periculoase, atunci cînd potasemia este scăzută. Clorura de potasiu se poate administra în perfuzie intravenoasă 50—100 mEq potasiu la 1 litru de soluţie salină sau glucozată izotonă, în doză de circa 0,5 mEq/minut (cel mult 40 mEq/oră); doza orală este de 50 mEq, repetat la fiecare oră, pînă la un total de 100—200 mEq. Potasiul este contraindicat în caz de insuficienţă renală şi trebuie administrat cu prudenţă în prezenţa blocului atrioventricular. Fenitoina sau lidocaina se folosesc cînd sărurile de potasiu s-au dovedit ineficace sau nu sînt indicate. *Fenitoina* se injectează intravenos lent 3—5 mg/kg, sau se administrează oral, 100—300 mg de 3 ori/zi. *Lidocaina* se injectează intravenos, iniţial 1 mg/kg şi în continuare în perfuzie 0,3—3 mg/minut. Atît fenitoina cît şi lidocaina pot fi utilizate în prezenţa blocului atrioventricular (nu modifică sau cresc conducerea). *Propranololul,* care acţionează ca blocant beta-adrenergic,

Scanned with OKEN Scanner

se recomandă mai ales în aritmiile ventriculare. Se injectează intravenos lent, 0,5—2 mg, eventual repetat după 1—2 ore; poate fi administrat şi pe cale orală, 20—60 mg/zi. Trebuie folosit cu multă prudenţă, deoarecare deprimă forţa contractilă a miocardului şi inhibă conducerea atrioventriculară.

Farmacocinetica tonicelor cardiace este deosebit de importantă pentru dozarea şi folosirea lor raţională. Diferitele glicozide au practic aceleaşi acţiuni asupra inimii, dar se deosebesc prin particularităţi de absorbţie, legare de proteine şi ritm de epurare.

Absorbţia din intestin este variabilă în funcţie de liposolubilitatea moleculei — unele glicozide se absorb practic în totalitate, fiind eficace în administrare orală, altele nu se absorb aproape de loc, injectarea fiind obligatorie.

Fixarea de proteinele plasmatice este de asemenea diferită. Glicozidele care se fixează în proporţie mare au acţiune lentă, realizînd tîrziu concentraţii eficace la nivelul miocardului; fixarea redusă determină instalarea rapidă a efectului.

Distribuirea tisulară nu este electivă pentru miocard; concentraţii mari se găsesc în ficat, intestin şi rinichi.

Procesul de metabolizare nu a fost încă deplin lămurit. Una din căile de biotransformare constă în desfacerea hidrolitică progresivă a lanţului glucidic (sub influenţa florei intestinale, apoi în ficat), pînă la eliberarea agliconului, apoi inactivarea acestuia prin epimerizare (schimbarea poziţiei în spaţiu a grupării —OH a nucleului sterolic, de care a fost legat restul glucidic) şi glucuronoconjugarea în ficat; molecula devine astfel intens polară, eliminîndu-se cu uşurinţă. O altă cale metabolică realizează hidroxilarea steroidului agliconic în poziţia 12, cu formarea unor metaboliţi activi, dar care — datorită polarităţii crescute — se elimină mai uşor.

Proporţia de epurare, adică cantitatea de glicozidă epurată prin metabolizare şi eliminare în unitatea de timp — 24 ore —, este un parametru farmacocinetic major. În general fiecare glicozidă are o proporţie de epurare fixă, indiferent de cantitatea din organism. Cînd se administrează zilnic o anumită doză se produce o acumulare progresivă, pînă cînd cantitatea epurată devine egală cu doza zilnică — de exemplu dacă glicozida este epurată în proporţie de 20% şi se administrează în fiecare zi doza x, acumularea continuă pînă cînd cantitatea din organism ajunge la 5 x, situaţie în care este epurată zilnic o cantitate de 20% din 5 x, deci x, adică exact doza zilnică. Administrarea în continuare a aceleiaşi doze menţine concentraţia constantă, în platou. Considerînd că proporţia de epurare este constantă, platoul se va atinge la niveluri mari, cînd doza zilnică este mare şi la niveluri mici, cînd doza este mică. Conform principiului platoului, concentraţia constantă va fi reali-

Scanned with OKEN Scanner

zată repede pentru tonicardiacele cu proporţie de epurare mare şi lent pentru cele cu proporţie de epurare mică; jumătatea timpului necesar instalării stării de echilibru este egală cu timpul de înjumătăţire biologic, platoul fiind atins după o perioadă de aproximativ 4 t $^1/_2$.

Prin acumulare, glicozidele tonicardiace pot realiza concentraţii active — care determină compensarea insuficienţei cardiace — sau pot ajunge

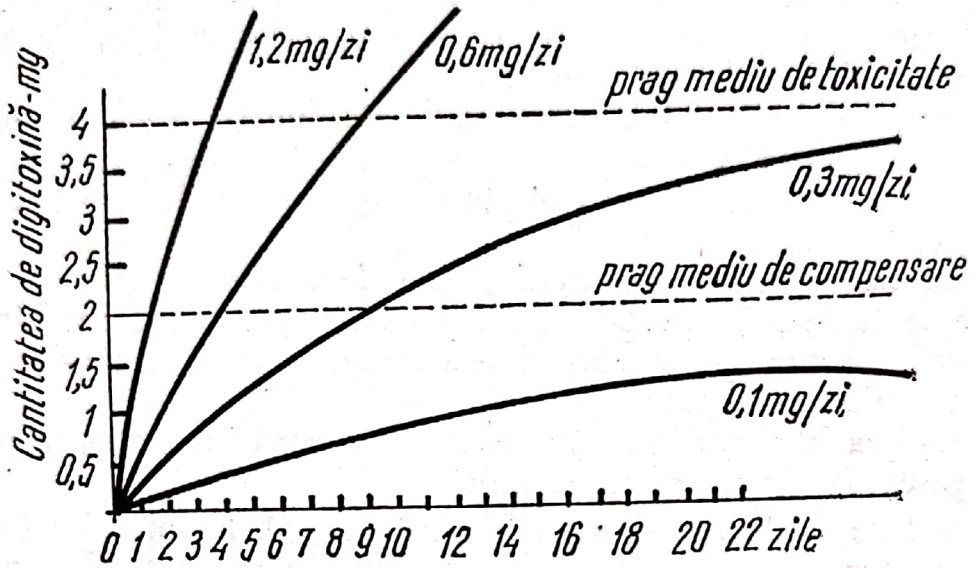


Fig. 27. **Curbele de acumulare pentru diferite doze de digitoxină.**

la niveluri toxice. Cantitatea totală de digitalic, care realizează compensarea, reprezintă *pragul de compensare.* Pentru atingerea rapidă a acestuia, respectiv pentru realizarea în timp util a efectului terapeutic, se administrează doze mari sau *doze de atac,* prin care se obţine *digitalizarea deplină.*

În continuare, pentru menţinerea constantă a concentraţiei sanguine active, se administrează *doze de întreţinere,* care corespund cantităţii epurate zilnic. Doza de întreţinere se calculează ţinînd seama de cantitatea ce reprezintă pragul de compensare şi de proporţia de epurare — de exemplu dacă pragul de compensare este la cantitatea x şi proporţia de epurare este de 20% pe zi, doza de întreţinere va fi 20% din x sau x/5. În calcul trebuie avute în vedere variaţiile individuale mari, dispersia în jurul valorilor medii fiind de 70%, de unde necesitatea individualizării tratamentului şi a urmăririi atente a bolnavului.

Dacă se administrează zilnic doze mari, depăşind cantitatea epurată, se poate ajunge la *pragul de toxicitate.* Riscul toxicităţii cumulative este mai mare cînd digitalizarea se face cu doze mari în timp scurt şi pentru digitalicele care sînt epurate lent. Există variaţii individuale, dispersia în jurul pragului mediu de toxicitate fiind de 40%. Indicele terapeutic al digitalicelor este mic (obişnuit sub 3), pragul de toxicitate fiind apro-

Scanned with OKEN Scanner

piat de pragul de compensare. Se apreciază că doza eficace maximă provoacă efecte toxice la circa 50% din bolnavi: DE 99=DT 50.

La oprirea tratamentului tonicardiac, cantitatea de glicozidă din organism, respectiv concentrația sanguină, scade conform unei curbe exponențiale, care se apropie tangențial de 0 (cantitatea absolută epurată zilnic este progresiv mai mică, proporția de epurare fiind constantă). La

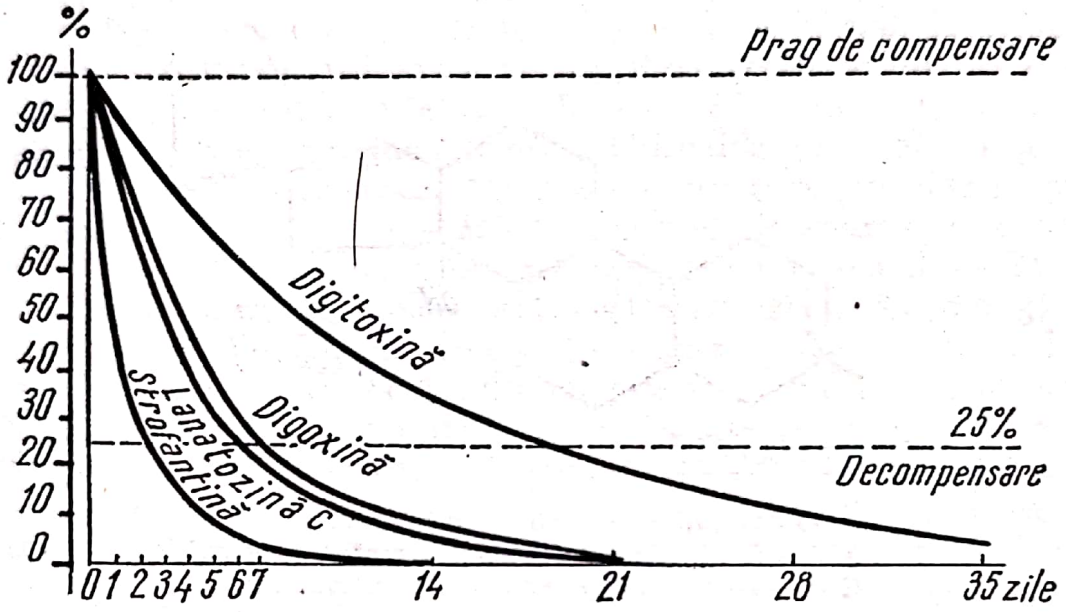


Fig. 28. **Curbele de epurare a unor glicozide tonicardiace după oprirea tratamentului, în condiții de digitalizare deplină.**

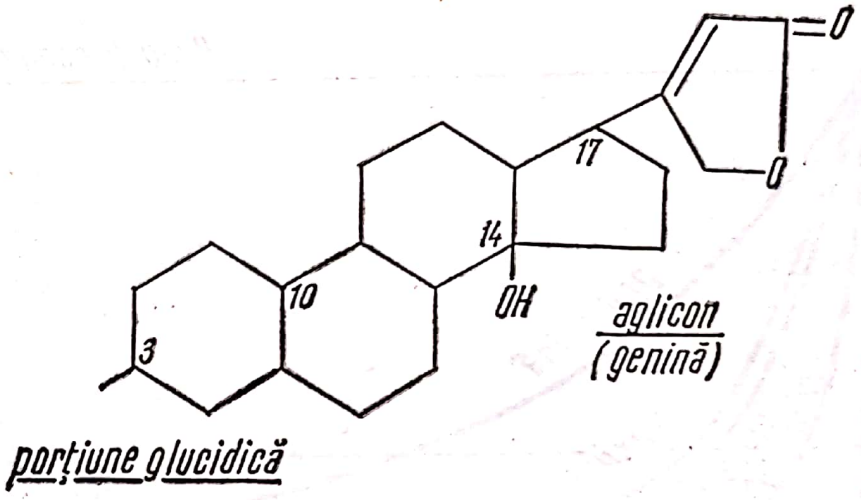
un moment dat este atins *pragul de decompensare*, care corespunde la 25% din cantitatea ce reprezintă pragul de compensare. Cu cît proporția de epurare este mai mare cu atît pragul de decompensare este atins mai repede, cu alte cuvinte cu cît se consumă mai multă glicozidă zilnic, cu atît efectul este de mai scurtă durată.

Principala *indicație* a tonicardiacelor este insuficiența cardiacă, eficacitatea fiind maximă atunci cînd frecvența inimii este rapidă, mai ales în caz de fibrilație atrială. Alte indicații sînt fibrilația atrială și tahicardiile supraventriculare. Este necesară prudență în cordul pulmonar cronic (anoxia crește toxicitatea), în infarctul de miocard recent complicat de insuficiența cardiacă (se administrează doze mici, cu atenție, din cauza riscului de aritmii grave), dacă există o hipertrofie miocardică importantă (sensibilitatea inimii este crescută), în condiții de hipokaliemie (pericol de aritmii grave), în insuficiența hepatică și renală (este favorizată acumularea), la bătrîni. Tahicardia ventriculară, blocul atrioventricular cu ritm ventricular lent, cardiomiopatia obstructivă reprezintă *contraindicații.* Nu este permisă aplicarea șocului electric extern (pentru regularizarea unei aritmii complete) cînd inima este digitalizată.

Scanned with OKEN Scanner

5.1. DIGITALIS PURPUREA ŞI DIGITOXINA

Digitalis purpurea sau digitala creşte în Europa apuseană, dar este cultivată şi în ţara noastră (degeţelul roşu). Frunzele conţin o serie de glicozide active, dintre care unele complexe, denumite *purpurea glicozide* şi altele mai simple, dintre care principalul este digitoxina. Digitoxina



D–D–D–digitoxigenină = *digitoxină*
ac–D–D–D–digitoxigenină = *acetildigitoxină*
G–D–D–D–digoxigenină = *lanatoxidă C*
ac
D–D–D–digoxigenină = *digoxină*
me–D–D–D–digoxigenină = *metildigoxină*
G–G–C–strofantidină = *strofantozidă K*
R–strofantidină = *G-strofantină*
(G=glucoză, D=digitoxoză,
C=cimaroză, R=ramnoză,
ac=acetil, me=metil)

Fig. 29. Structura chimică a principalelor glicozide tonicardiace (schematic).

(*digitoxin, digitalin*$^+$) este formată dintr-un aglicon — digitoxigenina — şi 3 molecule de digitoxoză (un zahar specific).

Conţinutul glicozidic al frunzelor de digitală fiind variabil, este obligatorie dozarea biologică. Se foloseşte obişnuit acţiunea toxică asupra inimii diferitelor animale de laborator, substanţa fiind perfuzată intravenos cu o viteză standard. Rezultatele nu pot fi corelate riguros cu eficacitatea terapeutică, dar sînt suficiente pentru a asigura diferitelor preparate o potenţă constantă. Actualmente se preconizează standardizarea biologică la om, apreciind acţiunea de aplatizare a undei T, care apare în condiţii terapeutice. Preparatele de digitală sînt dozate astfel încît 1 g pulbere de frunze echivalează cu 1 mg digitoxină. Deoarece

Scanned with OKEN Scanner

glicozidele conținute în frunze nu sînt stabile, este obligatorie conservarea lor în loc uscat și reînnoirea în fiecare an.

Acțiunea tonicardiacă a digitalei este datorită conținutului în digitoxină. Studii făcute cu glicozida marcată au arătat că aceasta este aproape complet absorbită din intestin. Nivelul sanguin maxim se obține după aproximativ 40 de minute de la administrarea orală a 1 mg ^{3}H-digitoxină, apoi scade exponențial, cu un timp de înjumătățire mediu de 6, 8 zile. Se apreciază că efectul terapeutic se obține la o cantitate totală medie de 2 mg digitoxină în organism (prag mediu de compensare), concentrația sanguină eficace în condiții cronice fiind în jurul a 25 ng/ml (dozare radioimunologică). Glicozida se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice. Volumul aparent de distribuție este de 40,9 l (mai mic în insuficiența renală). Ritmul de epurare este apreciat la circa 7% pe zi. Eliminarea se face prin urină și scaun — în 8 zile de la administrarea dozei unice de 1 mg se elimină 35% din glicozidă (22% prin urină, 13% prin scaun). Clearance-ul renal este la început de 2 ml/min., apoi scade la 1 ml/min. (valoarea mică a *clearance*-ului este datorită proporției mari de molecule legate de proteinele plasmatice, iar scăderea în timp este consecința degradării metabolice parțiale). La om, majoritatea glicozidei se elimină ca atare — în urină 60% din digitoxină este neschimbată, restul fiind reprezentat de digitoxigenin-bis- și monodigitoxozidă (în parte glucurono conjugate) și de analogii hidroxilați. În scaun se găsește mai ales digitoxină și digitoxin-monodigitoxozidă; este posibil ca digitoxigenin-monodigitoxozida, care rezultă în parte sub influența florei intestinale, să fie reabsorbită, trecînd în ciclul enterohepatic.

Digitoxina, respectiv preparatele de digitală, sînt eficace pe cale orală. Acțiunea se instalează relativ lent — începe la 2—5 ore de la administrarea orală. Compensarea insuficienței cardiace se realizează după prima zi, sau după cîteva zile de tratament, în funcție de dozele folosite. Efectul este durabil — compensarea se menține în medie 18 zile de la oprirea medicației (în condițiile digitalizării depline). Aceste particularități (determinate de comportarea farmacocinetică) permit acumularea cu ușurință a glicozidei active în organism, fiind avantajoase pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice, dar sînt legate și de un risc crescut de toxicitate cumulativă. Ca pentru toate digitalicele, doza terapeutică este apropiată de cea toxică — se consideră că pragul de toxicitate este la circa 4 mg substanță activă în organism (față de 2 mg necesare pentru compensare). Indicele terapeutic al digitoxinei este de 2,8.

Tratamentul cu *digitoxină* se face administrînd inițial o doză de atac — obișnuit 0,4 mg (20 picături din soluția alcoolică oficinală 1‰) zilnic, timp de 4—8 zile, pînă la realizarea compensării (sub control medical). Digitalizarea rapidă — 1,6—2 mg în 24 de ore — crește mult

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3

Caracteristicile farmacocinetice ale unor glicozide tonicardiace

Glicozida	Lipo-solubili-tate	Absorbţie intestinală (proporţie)	Prag mediu de compen-sare	Nivel sanguin		Legare de proteine (proporţie)	Volum de distribuţie	Epurare		Clearance renal
				terap.	toxic			proporţie zilnică	t 1/2	
Digitoxină	+++	90%	2 mg (oral)	15—25 ng/ml	36—65 ng/ml	mare (96%)	40,9 l	7%	6,8 zile	1—2 ml/min
Acetildigitoxină	++	80%	2,5 mg (ora 1 2 mg (i.v.)			mare		10%		
Digoxină	+	62—77%	3 mg (oral)	0,8—1,6 ng/ml	1,7—3,7 ng/ml	mică (30%)	500—600 l	20%	1,6 zile	asemănător creatininei
Lanatozidă C (oral) Dezacetil-lanatozidă C (i.v.)	+	40—75%	5 mg (oral) 2 mg (i.v.)			mică		20%	1,6 zile	
G-strofantină	0	0—5%	0,6 mg (i.v.)			foarte mică (8,5%)		40%	13,9 ore	97,ml/ min.

Scanned with OKEN Scanner

incidența reacțiilor toxice. Doza medie de întreținere este de 0,14 mg (7 picături soluție) zilnic, dar există variații mari de reacție în funcție de individ, starea fiziologică, starea patologică, care impun individualizarea dozei și controlul medical periodic. Uneori, pentru a evita fenomenele toxice cumulative, se recomandă tratamentul intermitent — cîte 0,1—0,3 mg/zi — 3—4 zile succesiv pe săptămînă.

Tabelul 4

Schema teoretică de dozare a digitoxinei

Ziua	1	2	3	4	5	6	7	8
Doza administrată pe zi (mg)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,14	0,14
Cantitatea rămasă în organism din ziua anterioară (mg)	0	0,37	0,68	1,00	1,30	1,58	1,84	1,84
Cantitatea totală în organism (mg)	0,4	0,77	1,08	1,40	1,70	1,98	1,98	1,98
Doza totală administrată (mg)	0,4	0,8	1,2	1,6	2,00	2,40	2,54	2,68

Pentru *pulberea de foi de digitală* se folosesc doze echivalente — un comprimat de digitală conține 0,10 g pulbere de foi de *D. purpurea*, corespunzînd ca activitate la 0,1 mg digitoxină sau 5 picături din soluția oficinală. În general glicozida este de preferat preparatului brut, deoarece reprezintă principiul activ pur, permițînd o dozare mai exactă; de asemenea pulberea de foi de digitală este mai iritantă pentru mucoasa gastrică, provocînd mai frecvent decît digitoxina grețuri și vărsături, mai ales cînd se face digitalizarea rapidă.

5.2. DIGITALIS LANATA, ACETILDIGITOXINA, DIGOXINA, METILDIGOXINA ȘI LANATOZIDA C

Digitalis lanata este o specie de digitală care crește în sud-estul Europei și în Caucaz. Conține o serie de glicozide complexe denumite *lanatozide* (foarte asemănătoare cu purpurea glicozidele) și glicozide simple.

Acetildigitoxina (*acetyldigitoxin, acylanid, nidacil*$^+$), glicozidă simplă care intră în constituția lanatozidei A, are proprietăți apropiate de cele ale digitoxinei. Se absoarbe din intestin în proporție de circa 80%, iar ritmul de epurare mediu este de 10%. Se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice. Acțiunea este relativ lentă — se instalează în 1—5 ore

Scanned with OKEN Scanner

de la administrarea orală — şi de lungă durată — oprirea tratamentului la bolnavii digitalizaţi duce la decompensare după aproximativ 13 zile. Acetildigitoxina se administrează iniţial în doză de 0,6—0,8 mg/zi cîteva zile (pînă la compensare); doza de întreţinere este de 0,1—0,3 mg zilnic sau 0,2—0,6 mg/zi, 3—4 zile pe săptămînă.

Digoxina (*digoxin*$^+$) este glicozida simplă care rezultă prin hidroliza lanatozidei C.

Administrată sub formă de soluţie, se absoarbe din intestin în proporţie de circa 77%, dar disponibilitatea comprimatelor este mai mică — circa 62%. Se apreciază că pragul de compensare este la 3 mg glicozidă în organism (valoare medie), concentraţia sanguină eficace în condiţii cronice fiind în jurul a 1,4 ng/ml; concentraţia toxică este în jurul a 3 ng/ml. Glicozida se leagă puţin de proteinele plasmatice. Volumul aparent de distribuţie este mare — 500—600 l (probabil datorită distribuirii neomogene în favoarea ficatului). Proporţia medie de epurare este de 20% pe zi, iar timpul mediu de înjumătăţire 1,6 zile. Clearance-ul renal este similar celui al creatininei. În insuficienţa renală parametrii farmacocinetici se modifică, favorizînd acumularea glicozidei — astfel la anurici $t^1/_2$ creşte de 2—3 ori, iar volumul de distribuţie se micşorează; capacitatea de legare de proteinele plasmatice scade.

Corespunzător caracteristicilor farmacocinetice, digoxina are acţiune rapidă şi de scurtă durată, fiind avantajoasă în situaţiile de urgenţă (injectată intravenos) sau la bolnavii cu tendinţă mare la efecte toxice cumulative. Efectul începe în medie după 20 (5—60) minute de la injectarea intravenoasă şi după 1—2 ore de la administrarea orală. În cazul întreruperii tratamentului la bolnavul digitalizat, decompensarea survine după 5—7 zile.

Digoxina se administrează în doză iniţială de 0,5—1 mg intravenos sau 1—1,5 mg oral, urmat de 0,25 mg intravenos sau oral la fiecare 6 ore, pînă la digitalizarea deplină. Doza de întreţinere este de 0,25—0,75 mg oral zilnic (la bătrîni şi în insuficienţa renală mai puţin). Doza obişnuită la copii este de 0,02 mg/kg şi zi.

Metildigoxina, glicozidă semisintetică rezultată prin metilarea digoxinei la nivelul moleculei terminale de digitoxoză, se absoarbe practic complet din intestin. Acţiunea se instalează foarte rapid — începe la 1—4 minute după injectarea intravenoasă şi la 5—20 de minute după administrarea orală. Durata efectului este aceeaşi ca pentru digoxină. Pentru digitalizare se administrează oral 0,4 mg/zi timp de 3—5 zile; doza de întreţinere este de 0,2—0,3 mg/zi.

Lanatozida C (*lanatozid C*$^+$, *cedilanid*) este una din glicozidele complexe din *D. lanata.* Absorbţia digestivă este limitată şi inegală — de obicei 40%, dar poate ajunge la 70% din doza ingerată. Se fixează puţin de proteinele plasmatice şi se elimină repede — proporţia de epu-

Scanned with OKEN Scanner

rare este de circa 20%. Acțiunea este rapidă și de scurtă durată, la fel ca pentru digoxină. Pentru injecții intravenoase sau intramusculare se folosește *dezacetillanatozida C* (*deslanozid*+) — la început se injectează 0,6—0,8 mg zilnic, timp de 3—5 zile (pentru digitalizarea rapidă se pot administra, cu prudență, 0,8—1,6 mg o dată), apoi cîte 0,4 mg/zi. Oral, tratamentul de atac se face cu 1,5—2 mg lanatozidă C zilnic, 3—5 zile, iar doza de întreținere este de 0,5—1,5 mg în fiecare zi.

5.3. STROFANTINELE

Diferite liane care cresc în Africa: *Strophantus gratus, S. hispidus, S. kombé, Acocanthera ouabaio* conțin în semințe glicozide tonicardiace denumite strofantine. Se folosesc terapeutic **g-strofantina** (*g-strophantin, strofantină*+) sau ouabaina, o glicozidă simplă din *S. gratus* și *A. ouabaio* și k-strofantozida (*k-strophantozid, castrozid*+), o glicozidă mai complexă din *S. kombé.*

Strofantinele nu se absorb practic la nivelul intestinului. Injectate intravenos nu se leagă de proteinele plasmatice, acțiunea fiind foarte rapidă — apare în 3—10 minute de la injectarea intravenoasă. Potența este mare — pragul mediu de compensare este la 0,6 mg. Efectul, de scurtă durată, corespunde unui timp de înjumătățire mediu de 13,9 ore și unei proporții de epurare de 40%. După oprirea tratamentului la bolnavul digitalizat, decompensarea survine în 2—3 zile. Strofantinele se elimină neschimbate; *clearence*-ul renal este de 97 ml/minut. Se acumulează în insuficiența renală — timpul de înjumătățire la anurici crește la valoarea medie de 57,5 ore.

Strofantinele se injectează intravenos lent, în soluție diluată (cu soluție glucozată izotonă). Sînt indicate în urgențe — de exemplu în edemul pulmonar acut se injectează 0,25—0,50 mg; pentru digitalizare se injectează 0,125—0,25 mg de 1—2 ori pe zi. Riscul relativ mare de aritmii grave, mergînd pînă la fibrilația ventriculară, a limitat mult uzul strofantinelor.

5.4. ALTE GLICOZIDE TONICARDIACE

Pulberea de Scilla, obținută din bulbul de *Scilla maritima,* conține o serie de glicozide active — *scilarenul A, scilarenul B, proscilaridina A.* Efectul este asemănător digitoxinei, dar absorbția digestivă este slabă și potența este mică. Poate provoca iritația marcată a mucoasei gastrice.

Peruvozidul, glicozidă din *Thevetia neriifolia,* se absoarbe parțial din intestin. Acțiunea tonicardiacă se instalează foarte repede și este de scurtă durată, fiind asemănătoare celei a strofantinei

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

CUNESCU V., PÎRVU V. — Intoxicaţia digitalică, *Med. Internă* (*Buc.*), 1965, 3, 257; DOHERTY J. H. — The clinical pharmacology of digitalis glycosides, *Amer. J. Med. Sci.*, 1968, *255*, 382; DOHERTY J. H. — Digitalis glycosides, pharmacokinetics and their clinical implications, *Ann. Intern. Med.*, 1973, *79*, 229; EPOIS A. — Traitement digitalique, *Rev. Prat.*, 1973, *23*, 2, supl. GAVRILESCU S., LUCA C. — Supradozajul şi intoxicaţia digitalică în practica medicală, *Viaţa Med.*, 1974, *21*, 465; KOUP J. R., JUSKO W. J., ELWOOD C. M., KOHLI R. K. — Digoxin pharmacokinetic: role of renal failure in dosage regimen design, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1975, *18*, 1, 9; MANOLESCU E. — Medicaţia cardiotonică, *Viaţa Med.*, 1972, *19*, 18, 841; MIHAIL A., POPESCU P. — Aspecte actuale în tratamentul digitalic, *Viaţa Med.*, 1970, 21, 963; SMITH T. W. — Digitalis, *New Engl. J. Med.*, 1973, *289*, 1 063; VÖHRINGER H. F., RIETBROCK N. — Metabolism and excretion of digitoxin in man, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1974, *16*, 5, part. I, 796.

6. ANTIARITMICELE

Antiaritmicele sînt medicamente capabile să corecteze diferite tulburări de ritm ale inimii. Unele exercită influenţe cardiostimulatoare — de exemplu atropina sau izoprenalina — fiind utile în tratamentul blocului atrioventricular. În mod obişnuit sînt însă considerate antiaritmice medicamentele care, acţionînd predominant cardioinhibitor, sînt eficace în aritmiile ectopice. Efectul acestor substanţe se datoreşte fie interesării directe a miocardului, fie diminuării controlului vegetativ stimulator, beta-adrenergic.

6.1. ANTIARITMICELE PRIN ACŢIUNE MIOCARDICĂ

Chinidina (*quinidine*), alcaloid din scoarţa de *Cinchona*, este dextroizomerul chininei. Mai puţin activă ca antimalaric, este eficace ca antiaritmic.

Chinidina poate împiedica o serie de tahiaritmii atriale sau ventriculare, datorite formării sau conducerii anormale a impulsurilor în miocard.

Scanned with OKEN Scanner

La efectul antiaritmic contribuie *scăderea automatismului miocardic, diminuarea vitezei de conducere* şi *creşterea perioadei refractare.* Sub influenţa chinidinei frecvenţa de descărcare a focarului ectopic scade şi nodul sinuzal îşi reia eventual funcţia fiziologică de *pacemaker.* Mic-

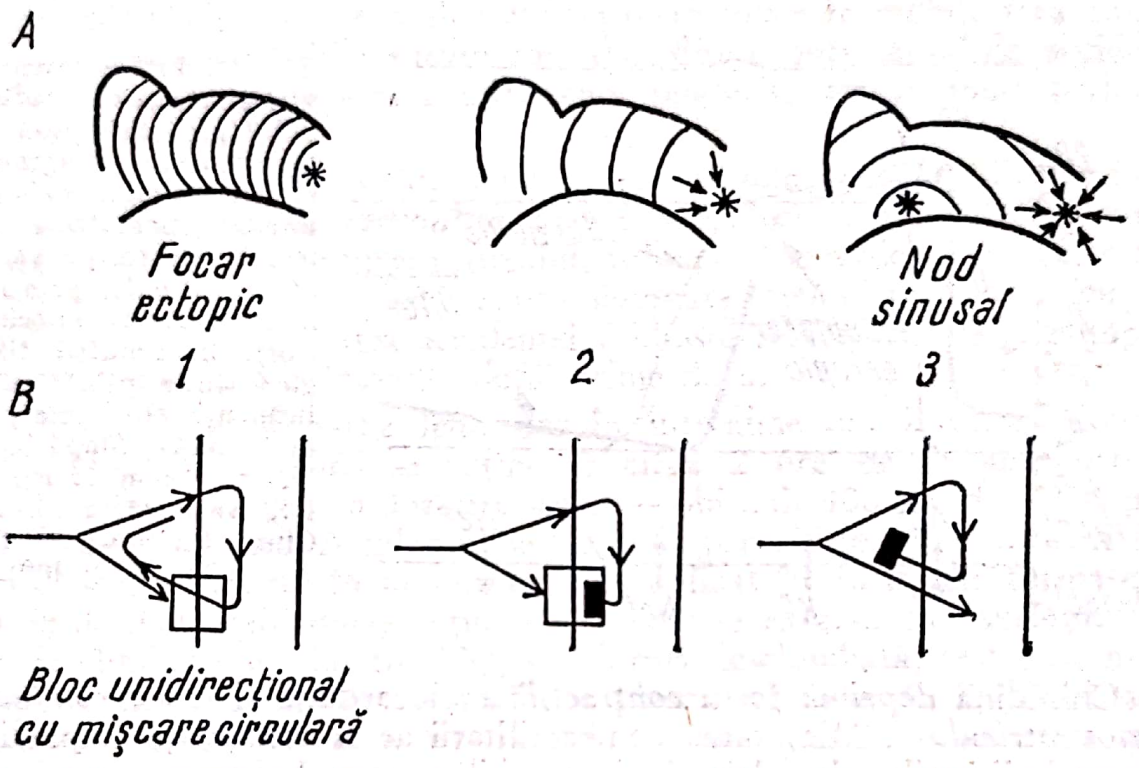


Fig. 30. **Modul în care acţionează antiaritmicele. *A* — (1) focar ectopic cu descărcare frecventă; (2) Antiaritmicele, micşorînd automatismul miocardic, determină rărirea descărcărilor; (3) Focarul ectopic este înlăturat, nodul sinusal preluînd funcţia de pacemaker *B* — (1) Mişcare circulară datorită blocului unidirecţional, determinant pentru conducerea retrogradă, respectiv pentru procesul de reintrare; (2) Antiaritmicele care micşorează viteza de conducere (chinidină, procainamidă, propranolol), accentuează blocul, împiedică conducerea retrogradă şi opresc mişcarea circulară; (3) Antiaritmicele care cresc viteza de conducere (lidocaină, fenitoină) înlătură blocul unidirecţional, împiedică conducerea retrogradă şi opresc mişcarea circulară (impulsul, circulînd mai repede, ajunge la porţiuni de miocard în perioadă refractară).**

şorarea vitezei de conducere (determinantă pentru capacitatea de răspuns a fibrei miocardice) poate provoca abolirea mişcării circulare, blocînd conducerea retrogradă, respectiv procesul de reintrare caracteristic anumitor tipuri de aritmii. Aceste acţiuni se evidenţiază la nivelul potenţialului transmembranar prin micşorarea pantei de depolarizare diastolică spontană (faza 0), care arată diminuarea automatismului şi prin scăderea vitezei depolarizării rapide sistolice (faza 1), care corespunde diminuării vitezei de conducere; prelungirea repolarizării (fazele 2, 3 şi 4) este

Scanned with OKEN Scanner

legată de alungirea perioadei refractare. Modificările electrice sînt consecinţa acţiunii caracteristice a chinidinei, de stabilizare a membranei celulare, cu diminuarea transferului de cationi (fenomenul este asemănător celui produs de anestezicele locale).

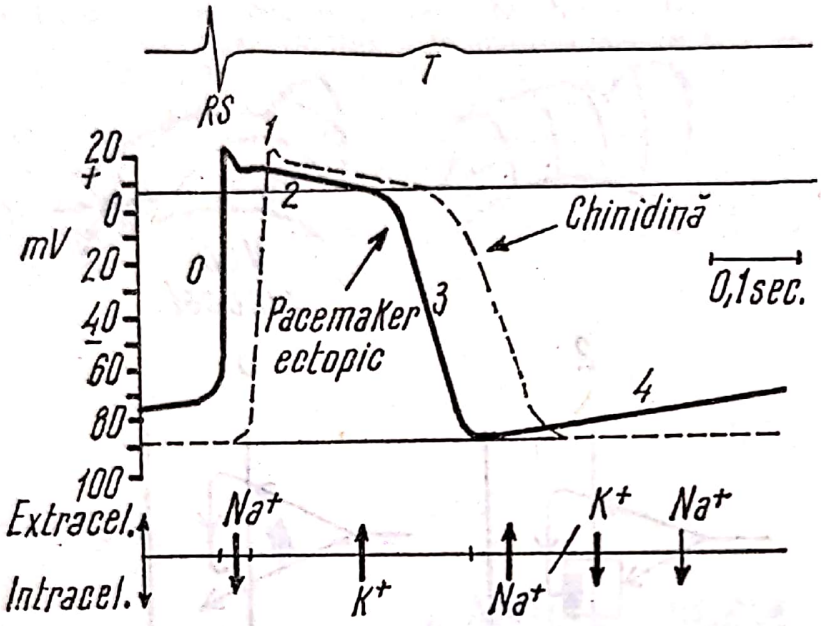


Fig. 31. Influenţarea activităţii electrice a miocardului prin chinidină. Sînt reprezentate diagramatic electrocardiograma unipolară (sus), potenţialul transmembranar (mijloc) şi mişcările cationice prin membrana fibrei miocardice (jos), în condiţii fiziologice (linie plină) şi sub influenţa chinidinei (linie întreruptă) (după Mason D. T., Soann J. F., Zelis R., Amsterdam E. A. — Clin. Pharmacol. Ther., 1970, *11*, 4, 460).

Chinidina *deprimă forţa contractilă* a miocardului şi *scade conducerea atrioventriculară*. Micşorarea contractilităţii ar fi consecinţa împiedicării pătrunderii ionilor de calciu (indispensabili pentru declanşarea contracţiei) în celulele miocardice. Aceste efecte, relativ slabe pentru dozele terapeutice, pot fi cauză de reacţii adverse, mai ales la dozele mari.

O altă acţiune constă în *inhibarea controlului vagal* asupra inimii. Consecinţele, de tip stimulator, pot masca, în anumite condiţii, acţiunea deprimantă miocardică directă.

Chinidina este un medicament *greu de mînuit*. Dozele terapeutice pot agrava insuficienţa cardiacă. Deoarece sînt inhibate atît focarele ectopice cît şi nodul sinuzal, este posibil ca suprimarea ritmului ectopic să nu fie urmată imediat de instalarea ritmului sinuzal; în prezenţa leziunilor miocardice însoţite de încetinirea conducerii, se poate instala un bloc atrioventricular total fără apariţia ritmului idioventricular. Perioada de asistolie se observă ECG şi uneori provoacă sincopă prin ischemie cerebrală. În mod paradoxal chinidina poate declanşa tahicardie, chiar fibrilaţie ventriculară, consecutiv prelungirii excesive a conducerii atrioventriculare şi favorizării procesului de reintrare, fapt pentru care se impune multă prudenţă cînd durata complexului QRS depăşeşte 0,14 secunde. Chinidina administrată în tahicardie, flutter sau fibrilaţie atrială, provoacă uneori accelerarea frecvenţei contracţiilor ventriculare datorită

Scanned with OKEN Scanner

acţiunii vagolitice (care maschează deprimarea miocardică directă); acest efect poate fi evitat prin digitalizare prealabilă. Acţiunea vagolitică face de asemenea ca bolnavul cu tahicardie supraventriculară să nu mai răspundă la manevrele folosite pentru declanşarea de reflexe vagale. În fibrilaţiile vechi, mai ales cînd însoţesc afecţiuni mitrale de natură reumatică, restabilirea contracţiilor atriale poate duce la mobilizarea coagulilor din atriu; emboliile survin rar, dar sînt uneori cauză de accidente mortale. Chinidina injectată intravenos poate scădea în mod periculos presiunea arterială.

Dozele mari administrate repetat, sau dozele mici la idiosincrazici, provoacă fenomene de *cinconism,* care se manifestă prin ameţeli, cefalee, fotofobie, tinitus, diminuarea auzului, tulburări de vedere, greaţă, vomă. Uneori apar reacţii alergice: erupţii cutanate, febră, astm, rar purpură trombopenică. Posibilitatea accidentelor idiosincrazice sau alergice impune urmărirea atentă a bolnavului după prima doză.

Chinidina se absoarbe lent, dar în întregime din intestin. Concentraţia sanguină maximă se obţine la circa 2 ore de la administrare. Nivelul plasmatic pentru dozele eficace — obişnuit 400 mg de 4 ori/zi — este de 2—5 mcg/ml. Alcaloidul se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 85%. Este în majoritate metabolizat în ficat, cu formare de hidroxiderivaţi nefenolici, puţin activi, care se excretă cu uşurinţă. Urinar, se elimină aproximativ 20% sub formă neschimbată, restul ca metaboliţi. Timpul mediu de înjumătăţire plasmatică este de 7,2 ore; acest parametru creşte semnificativ la bolnavii hepatici (este necesară prudenţă în dozare).

Chinidina se *administrează* de obicei pe cale orală, sub formă de *sulfat,* doza eficace fiind de 200—600 mg la fiecare 6 ore. Cînd calea orală nu este posibilă, se injectează intramuscular *gluconatul* de chinidină; la nevoie se pot face perfuzii intravenoase (cu multă prudenţă, sub controlul presiunii arteriale şi a activităţii electrice a inimii).

Principala *indicaţie* o reprezintă profilaxia crizelor recurente de flutter sau fibrilaţie atrială, la bolnavul sub tratament digitalic; uneori este avantajoasă asocierea cu propranololul. În tahicardia ventriculară a infarctului de miocard, care nu a cedat la injectarea intravenoasă de lidocaină, se continuă cu chinidină administrată oral. Alte indicaţii sînt crizele repetate de tahicardie paroxistică atrială (pentru profilaxie) şi alte variante de tahicardie atrială.

Blocul atrioventricular, de ramură sau de conducere intraventriculară, cardita reumatismală şi endocardita lentă constituie *contraindicaţii.* În insuficienţa cardiacă nu se poate folosi decît dacă inima a fost digitalizată. Tireotoxicoza şi ultima perioadă a sarcinii (chinidina stimulează motilitatea uterină) reprezintă contraindicaţii relative. Alcaloidul nu trebuie folosit la bolnavii cu idiosincrazie sau alergie specifică.

Scanned with OKEN Scanner

Procainamida (*pronestyl*) are acţiune antiaritmică similară chinidinei şi poate provoca acelaşi tip de accidente cardiace. Injectarea intravenoasă produce uneori hipotensiune marcată. Alte efecte nedorite sînt: greaţă, vomă, diaree, gust amar în gură, fenomene depresive, chiar halucinaţii,

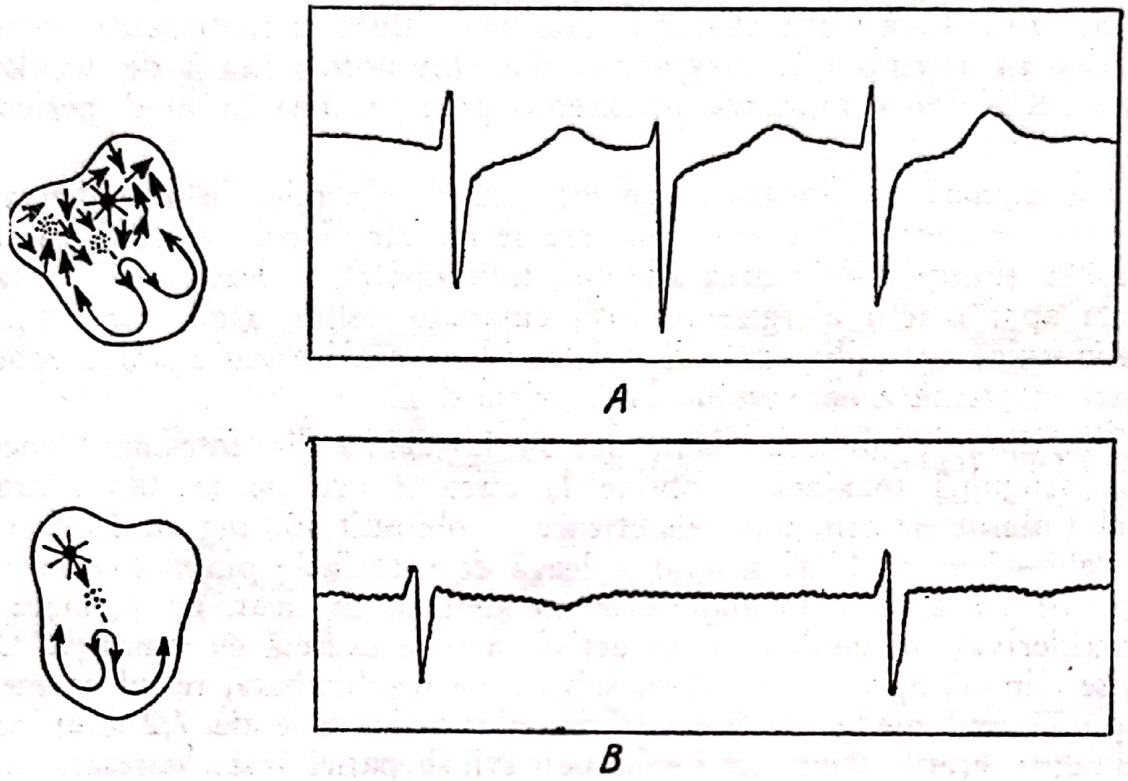


Fig.32. **Influenţarea fibrilaţiei atriale prin chinidină (înscriere EKG, V_1, schematic). A — fibrilaţie atrială; B — acelaşi bolnav la care s-a instalat ritmul normal după tratamentul chinidinic.**

reacţii alergice diverse — febră, dureri articulare, erupţii cutanate, agranulocitoză, sindrom lupic.

Procainamida se absoarbe bine din intestin (deşi există variaţii individuale mari). Concentraţia plasmatică eficace — 4—8 mcg/ml — este realizată la doza orală medie de 50 mg/kg şi zi. Se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 15%. Este metabolizată numai în parte (prin N-acetilare, mai puţin prin desfacerea acidului p-aminobenzoic), eliminîndu-se urinar în majoritate (peste 60%) sub formă neschimbată. Timpul de înjumătăţire este scurt — în medie 3,1 ore. În insuficienţa renală există pericol de acumulare; de asemenea urina alcalină scade *clearance*-ul renal al procainamidei.

Procainamida se injectează obişnuit intravenos, cîte 100 mg la fiecare 5 minute, pînă la dispariţia aritmiei, apariţia de reacţii adverse, sau pînă la cantitatea totală de 1 g. Se poate administra şi oral, cîte 250—500 mg la fiecare 4 ore.

Scanned with OKEN Scanner

Antiaritmic cu spectru larg, procainamida are aceleaşi indicaţii ca şi chinidina. Reprezintă o alternativă avantajoasă la bolnavii cu idiosincrazie sau alergie la chinidină. Principalele contraindicaţii sînt insuficienţa cardiacă decompensată, bradicardia, blocul atrioventricular, endocardita bacteriană, intoxicaţia digitalică, idiosincrazia şi alergia la procainamidă.

Ajmalina, un alcaloid vegetal, **cloracetilajmalina**, derivat mai puţin toxic şi **disopiramida** (*disopyramid*), un compus de sinteză mai uşor de mînuit terapeutic decît chinidina, sînt medicamente antiaritmice cu acţiuni miocardice asemănătoare chinidinei.

Lidocaina (*lignocain, xilină*+), un anestezic local, este alt antiaritmic cu acţiune directă asupra miocardului.

Ca şi chinidina, lidocaina *inhibă focarele de automatism ectopic*, iar în doze mari scade viteza de conducere. Spre deosebire de chinidină, lidocaina în doze mici *poate creşte viteza de conducere;* această acţiune este avantajoasă în aritmiile prin mişcare circulară — blocul anterograd poate fi înlăturat, iar stimulul retrograd se poate opri deoarece, datorită vitezei mari de propagare, ajunge la porţiuni de miocard în perioadă refractară.

Tabelul 5

Modificarea unor proprietăţi ale miocardului sub influenţa principalelor medicamente antiaritmice

↑= creşte; ↓= scade; ⇅= creşte sau scade (după B.F.Rusy — Med. Clin. N. Amer., 1974, *58*, 5, 993, tab. 2, modificat)

	Chinidină	Procainamidă	Lidocaină	Fenitoină	Propanolol
Automatism	↓	↓	↓	↓	↓
Viteză de conducere	↓	↓	⇅	⇅	↓
Perioadă refractară efectivă	↑	↑	↓	↓	↓

Ca reacţii adverse, injectarea intravenoasă prea rapidă sau supradozarea pot fi cauză de ameţeli, agitaţie, confuzie, convulsii, chiar comă; hipotensiunea arterială este rară.

Lidocaina este ineficace în administrare orală (fiind inactivată în majoritate la primul pasaj hepatic). În condiţiile administrării parenterale realizează concentraţii sanguine eficace, de 1,2—1,5 mcg/ml. Proporţia legării de proteinele plasmatice este de 79%. Se metabolizează în mare parte în ficat, eliminîndu-se urinar numai 3—11% sub formă

Scanned with OKEN Scanner

neschimbată. Timpul de înjumătățire este scurt — 1,2—1,7 ore. Insuficiența cardiacă (scade *clearance*-ul și micșorează volumul de distribuție), ca și insuficiența hepatică (diminuează metabolizarea), favorizează acumularea, necesitînd reducerea dozei.

Lidocaina se injectează intravenos, inițial 50—100 mg, apoi în perfuzie, 1—4 mg/minut pînă la doza de 2 g/zi (de obicei 2 zile, nu trebuie depășite 5 zile). Acțiunea se instalează în 15—30 secunde și este maximă la 10 minute după administrare.

Indicația principală o constituie tulburările severe de ritm în cursul infarctului de miocard — extrasistolele ventriculare premonitorii tahicardiei sau fibrilației ventriculare. Eficacitatea în tahicardia, flutterul și fibrilația ventriculară, constituite, este mai mică.

Fenitoina+ (*phenytoin, dilantin*), o hidantoină antiepileptică, are acțiuni miocardice asemănătoare celor ale lidocainei. *Automatismul este micșorat, viteza de conducere este crescută* la dozele mici și scăzută la dozele mari, perioada refractară efectivă este diminuată. Consecutiv, fenitoina are proprietăți antiaritmice.

Reacțiile adverse sînt relativ frecvente. Injectarea intravenoasă poate provoca pauză cardiacă, chiar asistolie (este contraindicată în blocul atrioventricular, unde suprimarea automatismului ventricular duce la oprirea inimii). Dozele excesive deprimă contractilitatea miocardică, agravează insuficiența cardiacă, pot provoca bloc atrioventricular, scad presiunea arterială. Alte efecte nedorite — somnolență, nistagmus, ataxie, hiperplazie gingivală, anemie megaloblastică, pancitopenie — pot apare mai ales în cazul tratamentului prelungit (cum este cazul în epilepsie).

Ca antiaritmic, fenitoina se injectează intravenos, cîte 100 mg (25 mg/minut) la fiecare 15 minute, pînă la efect sau la o doză totală de 1—1,5 g; în continuare se poate trece la administrarea orală, 100 mg de 3—4 ori/zi. Dozarea trebuie individualizată, considerînd variațiile mari în metabolizare; insuficiența hepatică impune prudență în dozare (substanța este în majoritate metabolizată în ficat). De asemenea asocierea altor medicamente, inductoare sau inhibitoare enzimatice, necesită revizuirea dozelor.

Se apreciază că folosirea fenitoinei trebuie limitată la aritmiile ectopice atriale sau ventriculare severe, datorite supradozării digitalicelor, unde reprezintă tratamentul de urgență, avînd avantajul de a nu diminua (pentru dozele obișnuite) conducerea atrioventriculară.

6.2. ANTIARITMICELE BLOCANTE BETA-ADRENERGICE

Blocantele receptorilor beta-adrenergici împiedică electiv efectele beta ale catecolaminelor: stimularea inimii, vasodilatația, bronhodilatația, hiperglicemia, creșterea concentrației de acizi grași liberi din sînge, mărirea

Scanned with OKEN Scanner

cantității de adenilat ciclic. Blocarea efectelor cardiostimulatorii simpatice (sau catecolaminice) explică proprietățile antiaritmice și antianginoase.

Propranololul^{+} (*inderal*) provoacă bradicardie, scăderea forței contractile a miocardului, micșorarea debitului cardiac, hipotensiune arterială. Acțiunile stimulante miocardice ale catecolaminelor sînt împiedicate. De asemenea sînt diminuate consecințele circulatorii ale efortului (tahicardia, creșterea debitului cardiac). Toate aceste efecte sînt consecința blocadei beta-adrenergice, a privării inimii de influențele simpatice.

Propranololul are proprietăți antiaritmetice; *scade automatismul miocardic* și *diminuează viteza de conducere*. La aceasta contribuie *blocarea beta-adrenergică* și, în măsură mai mică, o acțiune deprimantă miocardică directă de tip *chinidinic*.

Micșorarea controlului beta-adrenergic este utilă și în angina de piept Alte situații clinice în care diminuarea activității simpatice sau catecolaminice este avantajoasă sînt: cardiomiopatia obstructivă, hipertensiunea arterială (beneficiul se datorește atît scăderii debitului cardiac cît și acțiunii antireninice), feocromocitomul, hipertiroidismul.

Excluderea influențelor beta-adrenergice este uneori cauză de *efecte nedorite*. În insuficiența cardiacă, unde stimularea simpatică contribuie la menținerea debitului cardiac, propranololul poate declanșa sau agrava decompensarea; la aceasta se adaugă și deprimarea miocardică de tip chinidinic. Împiedicarea acțiunii simpatice de facilitare a conducerii atrioventriculare este dăunătoare în blocul atrioventricular. În cazuri extreme, inima poate fi oprită. Accidentele cardiace se combat prin izoprenalină, (în doze relativ mari) atropină sau glucagon, introduse intravenos. Propranololul agravează astmul bronșic, deoarece împiedică controlul adrenergic bronhodilatator. Alte efecte nedorite relativ minore sînt greața, diareea, oboseala, insomnia, starea depresivă, tulburările vizuale, erupțiile cutanate alergice.

Propranololul se absoarbe complet din intestin și este aproape în întregime metabolizat în ficat (există variații individuale mari în procesul de biotransformare). Timpul de înjumătățire în condițiile administrării cronice, este de 3,5—6 ore. Concentrația plasmatică de 100 ng/ml corespunde unei blocări beta-adrenergice marcate, fiind realizată de doze în jurul a 320 mg/zi; dozele mai mici — 80—160 mg — realizează concentrații plasmatice de circa 50 ng/ml, fiind obișnuit suficiente în aritmii și în angina de piept.

Propranololul se *administrează* obișnuit oral, în doză de 30—60 mg la fiecare 6 ore. În urgențe se injectează intravenos 1—5 mg (cîte 1 mg/min.).

Este *indicat* în aritmiile catecolaminice — în nevroza cardiacă, la efort, în tireotoxicoză, după simpatomimeticele administrate terapeutic, în anestezia cu halotan sau ciclopropan, în cursul hipotermiei —, ca și în

Scanned with OKEN Scanner

aritmiile digitalice. Rezultatele pot fi bune în tahicardia sinuzală (emoţională sau prin hipertiroidism), în tahicardia paroxistică supraventriculară (curativ sau profilactic), în extrasistolele artriale (care justifică tratamentul numai cînd sînt supărătoare), în fibrilaţia şi flutterul atrial (este avantajoasă asociaţia cu digitalicele sau chinidina).

Principalele *contraindicaţii* sînt insuficienţa cardiacă nedigitalizată, tulburările de conducere atrioventriculare (indiferent de gradul lor), astmul şi bronhopatiile cronice. Beta-blocantul trebuie folosit cu prudenţă sau evitat în boala ulceroasă (tratamentul prelungit poate fi cauză de perforaţie) şi în tulburările metabolice importante. Nu trebuie asociat cu inhibitorii de aminooxidază şi imipramina (acţionează antagonic); administrarea la diabeticii sub tratament cu hipoglicemiante orale poate fi cauză de accidente hipoglicemice (catecolaminele intervin în glicoreglare ca factor hiperglicemiant).

Practololul (*eraldin*) este alt inhibitor beta-adrenergic. Are şi o slabă acţiune simpatomimetică, comportîndu-se ca agonist parţial — stimulează discret receptorii beta-adrenergici, dar îi face indisponibili pentru catecolamine. Nu are acţiune chinidinică. Comparativ cu propranololul deprimă mai puţin miocardul, bradicardia şi scăderea debitului cardiac fiind relativ reduse, ceea ce reprezintă un avantaj în aritmiile asociate infarctului de miocard. Este însă mai puţin eficace în aritmiile digitalice. Poate fi folosit cu mai puţine riscuri în insuficienţa cardiacă (deşi digitalizarea rămîne obligatorie). O altă caracteristică este cardioselectivitatea blocadei beta-adrenergice, consecutivă afinităţii mai mari pentru receptorii $beta_1$ (din miocard), decît pentru cei $beta_2$ (din musculatura netedă a bronhiilor şi vaselor). Dozele terapeutice nu influenţează practic bronhiile, de aceea practololul poate fi utilizat ca antiaritmic (sau antianginos) la astmatici, deşi este necesară prudenţă.

Reacţiile adverse şi contraindicaţiile (cu excepţia astmului bronşic) sînt cele comune beta-blocantelor adrenergice. În ultimul timp a fost semnalat, la un număr relativ mic de bolnavi, un sindrom sever, sindromul oculocutanat, care survine independent de doză şi este caracterizat prin erupţii cutanate şi leziuni oculare (conjunctivită, xeroftalmie, leziuni corneene cu tulburări de vedere, uneori ireversibile), la care se pot asocia şi alte simptome viscerale (peritonită sclerozantă, surditate). Riscul acestui accident a compromis, în mare măsură, utilitatea terapeutică a medicamentului; de curînd practololul a fost scos din uzul terapeutic.

Alprenololul (*gubernal*), **oxprenololul** (*trasicor*), **pindololul** (*visken*) şi **toliprololul** (*doberol*) sînt alte blocante beta-adrenergice. Inhibiţiei adrenergice i se asociază, în măsură mai mare sau mai mică, o acţiune chinidinică şi o acţiune beta-stimulantă slabă. Indicaţiile şi contraindicaţiile sînt asemănătoare celor ale propranololului.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BASSETT A. L., HOFFMAN B. F. — Antiarrhytmic drugs: electrophysiological actions, *Ann. Rev. Pharmacol.* 1971, *11*, 143; CUNESCU V., PÎRVU V. — Simpaticoliza selectivă cu ajutorul blocanților beta-receptorilor în practica cardiologică, *Viața Med.*, 1966, 11, 749; FICA V. — Aritmiile. Ed. Medicală, București, 1970; FICA V., PANAITESCU GH., MĂTRESCU FL., POPESCU E. A. — Indicații și limite ale medicației antiaritmice, *Med. Internă (Buc.)*, 1971, *23*, 5, 523; FITZGERALD J. D. — Perspectives in adrenergic beta-receptor blocade, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1967, *10*, 292; GHERASIM L., IOAN AL. — Medicamente noi în tratamentul aritmiilor, *Med. Internă (Buc.)*, 1966, 8, 1 019; KESSIER K. M. — Individualization and dosage of antiarrhytmic drugs, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, *58*, 5, 1 019; MASON D. T., SPANN J. F., ZELIS R., AMSTERDAM E. S. — The clinical pharmacology and therapeutic applications of the antiarrhytmic drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1970, *11*, 4, 460; RUSY B. F. — Pharmacology of antiarrhytmic drugs. *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, 5, 987; SHAND D. G. — Individualization of propranolol therapy. *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, *58*, 5, 1 063; STREIAN C., HODAS CL., GAVRILESCU ST. — Utilizarea agenților blocanți beta-adrenergici în terapia aritmiilor cardiace. *Med. Internă (Buc.)*, 1974, *24*, 583; VANDER ARK C. R., REYNOLDS E. W. — Cellular basis and clinical evaluation of antiarrhytmic therapy, *Med. Clin. N. Amer.*, 1969, *53*, 1 297; WARNER H. — Therapy of common arrhythmias, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, *58*, 5, 995.

7. ANTIANGINOASELE

Această grupă cuprinde medicamente capabile să împiedice durerea accesului de angină pectorală și uneori să corecteze anomaliile ECG care însoțesc cardiopatiile ischemice.

Evaluarea clinică, foarte dificilă, explică numeroasele rezultate contradictorii. Simpla observare medicală reduce la 50% dintre bolnavi frecvența și severitatea acceselor, de aceea administrarea substanțelor de cercetat trebuie să fie precedată de o perioadă de control care să dureze cel puțin 3 luni. În continuare, pentru aprecierea corectă a eficacității este necesară folosirea unui placebo, deoarece circa 35% dintre anginoși sînt placeboreactivi; se recomandă utilizarea metodei dublu-orb.

În vederea cantificării rezultatelor terapeutice se înregistrează numărul acceselor, durata lor, cauza declanșatoare și numărul tabletelor de nitro-

Scanned with OKEN Scanner

glicerină folosite. Uneori se determină capacitatea medicamentului de cercetat de a preveni sau modifica alterările ECG la efort sau stress, dar acestea nu pot fi corelate riguros cu gradul de insuficienţă a circulaţiei coronariene şi cu sindromul dureros; de asemenea, suprasolicitarea inimii la bolnavii coronarieni reprezintă o manevră periculoasă. Tehnica arteriografiei coronariene, care permite aprecierea directă a calibrului patului coronarian, are dezavantajele experimentului acut.

Mecanismul eficacităţii medicamentelor antianginoase în cardiopatia ischemică nu a fost precizat. Acţiunea vasodilatatoare coronariană nu este probabil esenţială, deoarece arterele coronare rigide prin procesul de scleroză obstructivă nu mai pot fi influenţate funcţional decît în mică măsură. Se presupune că efectul favorabil se datoreşte fie diminuării efortului inimii ca urmare a scăderii rezistenţei vasculare periferice sau a reducerii controlului simpatic cardioexcitator, fie creşterii eficienţei metabolismului miocardic. Este posibil să intervină şi o componentă analgezică şi antianxioasă.

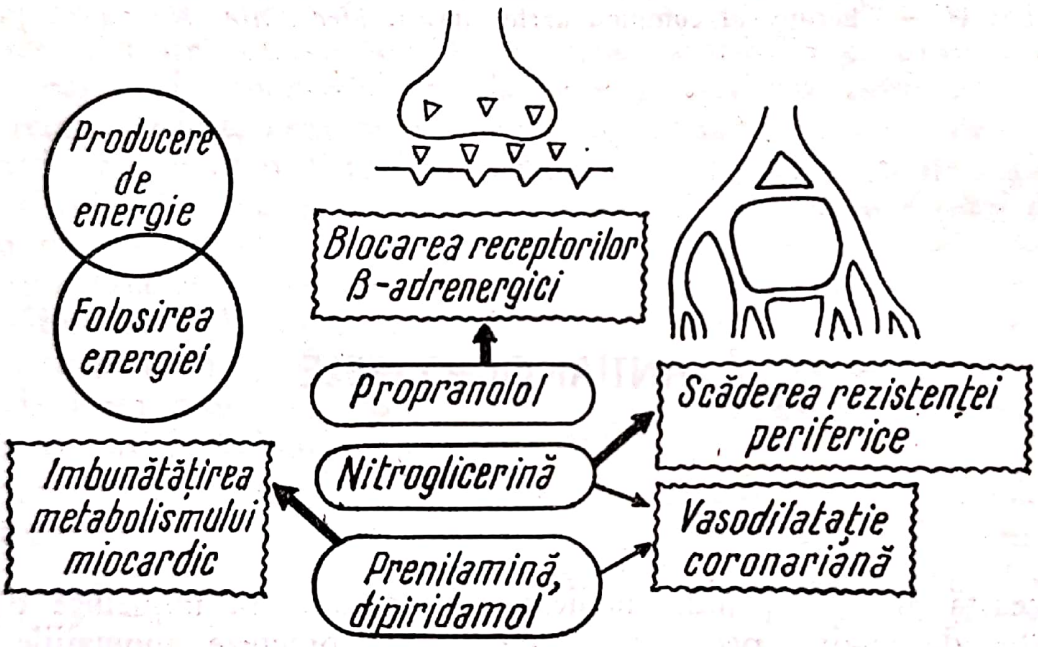


Fig. 33. Mecanismul principal de acţiune a cîtorva medicamente antianginoase.

7.1. NITRIŢII

Grupa nitriţilor (denumirea chimică este convenţională) cuprinde o serie de compuşi nitrici şi nitroşi cu efect antianginos.

Nitroglicerina+ (*trintrin*), gliceriltrinitratul, principalul reprezentant, provoacă *vasodilataţie generalizată*, interesînd mai ales patul postarterio-

Scanned with OKEN Scanner

lar. În condițiile administrării perlinguale, acțiunea începe după 2—3 minute și durează circa 1/2 de oră. Apare congestia regiunii feței și gîtului, cu senzație de căldură. Sînt dilatate vasele meningeale și intracraniene, ca și vasele coronariene. Acțiunea vasodilatatoare este urmarea interesării directe a musculaturii netede, posibil datorită inhibării sistemului ATP-azic. În afara vaselor sînt relaxați și alți mușchi netezi — ai bronhiilor, vezicii urinare, căilor biliare, tubului digestiv — dar aceste acțiuni sînt în general lipsite de importanță terapeutică.

Eficacitatea nitroglicerinei în angina de piept și limitele acestei eficacități au fost stabilite prin studii controlate. Durata crizei anginoase este în medie de 2 minute, dacă se administrează (perlingual), în momentul debutului, fie nitroglicerină fie un placebo; în acest caz calmarea durerii se datorește foarte probabil opririi efortului (impusă de criză), ceea ce nu exclude un beneficiu suplimentar pentru cei tratați cu substanța activă. Dacă nitroglicerina se administrează cu 3 minute înaintea efortului, ea întîrzie considerabil apariția crizei (în comparație cu placebo-ul); medicamentul nu poate fi însă deosebit de placebo, dacă se administrează cu 10 minute înainte de efort. Aceste date experimentale arată că eficacitatea optimală este condiționată de administrarea nitroglicerinei cu puține minute înaintea efortului declanșator al crizei dureroase.

Eficacitatea terapeutică a fost pusă inițial pe seama *dilatării coronarelor*. Studii făcute la om (folosind tehnici de cateterizare, coronarografia, determinări de flux coronarian cu gaze inerte sau radioizotopi) au arătat că nitroglicerina, administrată la persoanele normale, mărește fluxul și scade rezistența în teritoriul coronarian (acțiune de mult dovedită la animale). La bolnavii anginoși, cu vasele coronariene îngustate prin procesul ateromatos, fluxul și rezistența coronariană nu sînt modificate semnificativ. Se apreciază că efectul antianginos se datorește în acest caz mai ales *diminuării muncii inimii*, ca urmare a *scăderii rezistenței periferice* și a presiunii arteriale pulmonare. Efortul mai mic al inimii permite micșorarea nevoii de oxigen, înlăturînd dezechilibrul determinat de cerința crescută pentru oxigen a miocardului suprasolicitat, în condițiile unei cantități limitate de sînge care circulă prin coronarele îngustate. În plus, scăderea presiunii diastolice ventriculare ușurează circulația în miocard.

Reacția adversă cea mai frecventă este cefaleea, care are caracter pulsatil și poate fi foarte supărătoare; ea se datorește distensiei vaselor meningeale și cerebrale. Vasodilatația intracraniană crește presiunea LCR, contraindicînd nitroglicerina la bolnavii cu traumatisme craniene sau cu hemoragie cerebrală. Vasodilatația oculară favorizează creșterea presiunii umorii apoase, ceea ce reprezintă o contraindicație în glaucomul cu unghi închis. Supradozarea este urmată de hipotensiune marcată, cu reducerea fluxului sanguin prin coronarele rigide și creșterea ischemiei miocardice; aceasta constituie un pericol mai ales în infarctul de miocard,

Scanned with OKEN Scanner

unde bolnavul, forţat de durerea care nu se calmează, este tentat să-şi crească excesiv doza de medicament.

Nitriţii dezvoltă repede *toleranţă*, dar sensibilitatea revine de asemenea rapid după oprirea medicaţiei. În condiţii clinice, toleranţa la nitroglicerină nu reprezintă o problemă, deoarece acţiunea este de scurtă durată şi administrarea se face intermitent. Folosirea îndelungată a nitriţilor cu efect prelungit poate însă dezvolta un grad marcat de toleranţă, care împiedică şi răspunsul la nitroglicerină.

Nitroglicerina se absoarbe repede prin mucoasa bucală. Absorbţia intestinală este neregulată şi bună parte din substanţa absorbită este inactivată în ficat (preparatele pentru uz intern sînt comparativ puţin active). Efectul de scurtă durată se datoreşte probabil transformării rapide în amoniac, sub influenţa enzimelor hepatice.

Nitroglicerina se *administrează* perlingual, sub formă de tablete (care se sfărîmă în gură, fără să se înghită) sau de soluţie oficinală — soluţie alcoolică 1% (obişnuit se aplică cu dopul flaconului pe limbă). Doza pentru o dată este de 0,2—0,5 mg (se începe cu doza mică, care se creşte dacă eventual se dezvoltă un grad de toleranţă); administrarea poate fi repetată după 1/2 de oră. Preparatele de nitroglicerină nu trebuie păstrate mai mult de 3 luni, deoarece substanţa activă se pierde în parte, din cauza volatilităţii.

Nitroglicerina constituie medicaţia electivă pentru *tratamentul crizei anginoase*. Eficacitatea, deşi evidentă, nu poate fi considerată ca avînd şi valoare diagnostică absolută, deoarece liniştirea durerii poate fi datorită relaxării altor muşchi netezi (de exemplu cei ai căilor biliare).

Izosorbiddinitratul este alt preparat cu acţiune rapidă, care se administrează perlingual pentru calmarea crizei anginoase. Nu are avantaje faţă de nitroglicerină.

Nitritul de amil, lichid foarte volatil, inhalat în doze mici (fiola se sparge în batistă), are efect rapid (se instalează în cîteva secunde) şi de durată foarte scurtă (5—10 minute). Este folosit limitat.

Pentaeritritiltetranitratul (*pentaerithrityltetranitrat*), **eritritiltetranitratul** (*erithrityltetranitrat*) şi alţi esteri nitrici ai unor alcooli polihidroxilici, administraţi oral, se absorb lent din intestin şi sînt în mare parte distruşi în ficat. Au acţiune vasodilatatoare slabă, întîrziată şi de durată relativ lungă (2—6 ore). Eficacitatea ca tratament de fond în cardiopatiile ischemice este îndoielnică.

Nitritul de sodiu, administrat oral, are efect vasodilatator şi antispastic slab, folosirea ca antianginos nefiind avantajoasă. În doze mari provoacă methemoglobinemie, cu anemie funcţională. Deoarece methemoglobina are afinitate pentru ionii cian, cu care formează cianmethemoglobină netoxică, nitritul de sodiu este util în *intoxicaţia cu cianuri;* în acest caz se asociază cu tiosulfatul de sodiu, care fixează ionii cian eliberaţi lent din cianmethemoglobină, formînd tiocianat, ce se elimină.

Scanned with OKEN Scanner

7.2. ANTIANGINOASELE BLOCANTE BETA-ADRENERGICE

Substanţele blocante beta-adrenergice diminuează tonusul simpatic cardiostimulator, micşorează reacţiile simpatice de adaptare la efort şi protejează inima faţă de efectul excitant al catecolaminelor circulante. În condiţiile inhibiţiei beta-adrenergice realizată prin injectarea intravenoasă de propranolol 0,15 mg/kg, efortul maximal provoacă o tahicardie de 142/minut şi o creştere a debitului cardiac la 17,2 l/minut (faţă de valorile de control de 171 bătăi şi 20,8 l/minut). Consecutiv munca inimii şi consumul de oxigen al miocardului cresc relativ puţin şi valoarea critică a dezechilibrului între cerinţa şi aportul de oxigen este atinsă mai greu, criza anginoasă fiind, de multe ori, evitată.

Studii controlate au arătat că blocantele beta-adrenergice sînt eficace la 70—80% dintre bolnavii cu angină de piept. Frecvenţa şi intensitatea crizelor, ca şi consumul tabletelor de nitroglicerină, scad semnificativ; alterările electrice, vizibile mai ales la probele de efort, sînt de multe ori diminuate.

Blocantele beta-adrenergice reprezintă actualmente principala medicaţie folosită ca *tratament de fond al anginei de piept*. Insuficienţa cardiacă asociată impune prudenţă (digitalizarea este obligatorie); bradicardia sinuzală marcată şi blocul atrioventricular reprezintă contraindicaţii. Toate afecţiunile în care predominanţa parasimpatică relativă este dăunătoare (astmul bronşic, ulcerul gastroduodenal în evoluţie, diabetul labil) contraindică, de asemenea, medicaţia beta-blocantă.

Propranololul+ (*inderal*), beta-blocant care are şi acţiune deprimantă miocardică de tip chinidinic, se administrează oral, iniţial în doze mici — 10 mg de 4 ori/zi — crescînd progresiv (cîte 20 mg/săptămînă) pînă la obţinerea ameliorării clinice, fără reacţii adverse. Doza eficace variază între 60 mg şi 200 mg/zi. Administrarea de doze mari de la început este însoţită relativ frecvent de reacţii adverse — tulburări digestive, oboseală, tendinţă depresivă.

Practololul (*eraldin*), este un beta-blocant cu oarecare cardioselectivitate. Este mai puţin deprimant miocardic, deoarece este lipsit de acţiune chinidinică şi are acţiune stimulantă beta-adrenergică (slabă). Poate provoca un sindrom grav — sindromul oculocutanat — cu interesare viscerală.

Alte blocante beta-adrenergice folosite ca antianginoase sînt **alprenololul** (*gubernal*), **oxprenololul** (*trasicor*), **pindololul** (*visken*) şi **toliprololul** (*doberol*).

7.3. ALTE ANTIANGINOASE

O serie de substanţe cu structuri chimice variate, capabile în condiţii experimentale să crească fluxul coronarian, au fost recomandate ca

Scanned with OKEN Scanner

medicație de fond în cardiopatiile ischemice. Efectele favorabile s-ar datora mai ales modificării metabolismului miocardic, în sensul realizării unui biochimism mai economic. Opiniile privind eficacitatea terapeutică sînt divergente; este probabilă o componentă placebo importantă.

Prenilamina (*prenilamin, agozol*+, *segontin*) este un derivat difenilpropilaminic, care acționează vasodilatator predominant în teritoriul coronarian și cerebral. De asemenea are proprietăți simpatolitice (micșorează cantitatea de catecolamine din miocard) și este slab sedativ. La bolnavii anginoși, micșorează frecvența și intensitatea crizelor, dar influențează slab modificările ECG și apariția durerii la efortul provocat. Efectele nedorite, în general minore, se manifestă prin sedare, intoleranță gastrică și constipație. Prenilamina se administrează oral, 60 mg de 1—4 ori/zi, fiind indicată ca tratament de fond în cardiopatiile ischemice și în tulburările de irigație cerebrală. Este contraindicată în colaps și în prezența tulburărilor grave de conducere atrioventriculară sau ventriculară.

Dipiridamolul (*dipyridamol, persantin*+) are proprietăți coronarodilatatoare și îmbunătățește metabolismul miocardic. De asemenea inhibă procesul de agregare plachetară. Este în general bine suportat — provoacă rareori greață, amețeli, hipotensiune (mai ales cînd se injectează intravenos). Se folosește ca medicație de fond în angina de piept și pentru profilaxia accidentelor tromboembolice. Doza recomandată este de 25—100 mg de 3 ori/zi, oral.

Carbocromena+ (*chromonar, intensain*) provoacă vasodilatație coronariană (se acumulează în peretele vaselor) și crește circulația în teritoriile ischemice; acțiunea vasodilatatoare nu este împiedicată de cafeină și teofilină (spre deosebire de dipiridamol și alte coronarodilatatoare). Metabolismul miocardic este modificat — crește cantitatea de glucozo-6-fosfat și de AMP ciclic. Carbocromena inhibă aglutinarea plachetelor. Studii controlate efectuate la anginoși au arătat micșorarea frecvenței crizelor și a necesarului de nitroglicerină. Se administrează oral 75—150 mg de 3 ori/zi, fiind bine suportată. În crizele anginoase prelungite și în infarctul de miocard se poate injecta intravenos.

Amiodarona (*cordarone*) dilată coronarele, scade rezistența periferică și diminuează contractilitatea miocardică. Efectul se datorește probabil mai ales inhibiției alfa- și beta-adrenergice. Micșorarea muncii inimii și a consumului de oxigen explică eficacitatea (reală) în cardiopatiile ischemice. De asemenea amiodarona provoacă bradicardie, diminuează conducerea atrioventriculară și are proprietăți antiaritmice.

Utilitatea terapeutică este limitată de reacțiile adverse, uneori severe. Tratamentul prelungit poate duce la formarea de depozite corneene cu tulburări de vedere, care dispar foarte lent după oprirea medicației (este necesar examenul oftalmologic la fiecare 3 luni). Alte fenomene nedorite sînt inhibarea funcției tiroidei, uneori cu fenomene clinice de hipo-

Scanned with OKEN Scanner

tiroidism, fotosensibilizarea, modificarea particulară a electrocardiogramei (care îngreunează interpretarea tulburărilor ischemice).

Amiodarona se administrează oral, doza de atac fiind de 400—600 mg/zi, iar cea de întreţinere de 100—200 mg/zi, cîte 20 de zile pe lună. Ca şi beta-blocantele adrenergice, este rezervată formelor medii şi severe de angină de piept. Poate fi utilizată ca antiaritmic pentru profilaxia fibrilaţiei atriale şi a acceselor de tahicardie ventriculară. Nu trebuie folosită în prezenţa blocului atrioventricular sau în caz de bradicardie.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

AMSTERDAM E. A., WOLFSON S., GORLIN R. — New aspects of the placebo response in angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.*, 1969, *24*, 305; ARANOW W. S. — Medical treatment of angina pectoris, *Amer. Heart J.*, 1972, *84*, 132, 415, 706 şi 834; BARILLON A. — Angine de poitrine: traitement médical, *Rev. Prat.*, 1972, *22*, 34, 4 766; BING R. J. şi colab. — Antianginal effects of chromonar (a combined investigation), *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1974, *16*, 1—1, 4; CHARLIER R. — Antianginal Drugs. Springer, New York, 1971, CUNESCU V., PÎRVU V. — Probleme actuale în tratamentul medicamentos al insuficienţei coronariene, *Med. Internă. (Buc.)*, 1968, 9, 899; FITZGERALD J. D. — Perspectives in adrenergic beta-receptor blocade, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1969, *10*, 292; MARCU C. — Medicaţia coronarodilatatoare, *Viaţa Med.*, 1966, 18, 1 275; MIHAIL A., POPESCU P., IOAN AL., BRUCKNER I., PARASCHIV A., PETRESCU Xe., POPA N. — Consideraţii asupra tratamentului cu beta-blocante în angina de piept, *Med. Internă (Buc.)*, 1973, *25*, 1, 87; MOGA A. — Tratamentul bolii coronariene, *Med. Internă. (Buc.)*, 1964, 3, 378; RUDOLPH W., BRAND E., DIETZE C., WICKLMAYER M. — Zur Wirksamkeit oral verabreichter Coronarodilatatoren, *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.*, 1968, *74*, 1 031; *** — Symposium: Angina pectoris, *Circulation*, 1972, *46*, 6; *** — Symposium on the treatment of ischemic heart disease, Tokyo, 1 oct. 1972.

8. SUBSTANŢELE VASOCONSTRICTOARE, MEDICAŢIA ANTIHIPOTENSIVĂ

Substanţele vasoconstrictoare pot fi clasificate, după locul acţiunii lor principale, în următoarele grupe:

— **Analepticele bulbare,** de felul *pentetrazolului, nicetamidei, bemegridei,* acţionează prin stimularea centrilor bulbari. Efectul lor, relativ

slab, se evidenţiază în condiţiile deprimării circulatorii şi respiratorii prin doze toxice de barbiturice, morfină etc. Indicele terapeutic este mic, doza analeptică fiind apropiată de cea convulsivantă.

— **Simpatomimeticele** acţionează la nivelul sinapselor terminale simpatice. Unele au afinitate pentru receptorii adrenergici, pe care-i stimulează — substanţe *adrenomimetice* sau *simpatomimetice cu acţiune directă.* Altele acţionează prin eliberarea de noradrenalină din terminaţiile simpatice — *neurosimpatomimetice* sau *simpatomimetice cu acţiune indirectă.* Receptorii adrenergici, situaţi pe membrana postsinaptică, sînt de două tipuri: *receptori alfa,* a căror acţionare provoacă fenomene de tip excitator (de exemplu vasoconstricţie, stimularea unor secreţii glandulare) şi relaxarea musculaturii netede gastrointestinale; *receptori beta,* a căror acţionare provoacă relaxarea unor muşchi netezi (de exemplu bronhodilataţie, vasodilataţie), stimularea inimii, diferite efecte metabolice şi efecte nervos-centrale. Se consideră că acţiunile de tip alfa se datoresc modificării permeabilităţii de membrană, pe cînd cele de tip beta stimulării sistemului adenil-ciclazic (care provoacă acumularea de adenilat ciclic, cu mărirea glicolizei, lipolizei şi producere de energie).

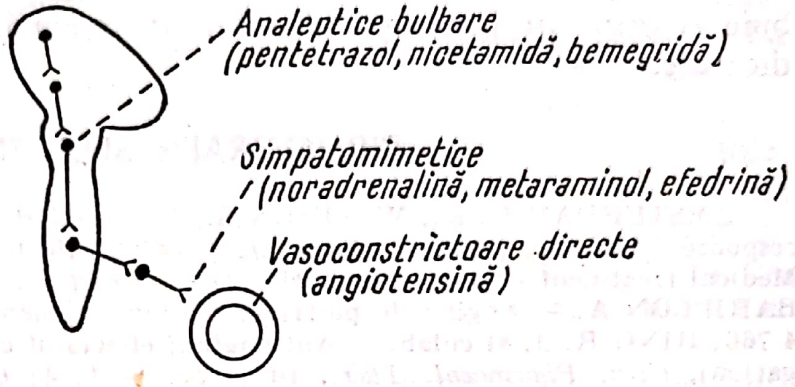


Fig. 34. Locul de acţiune a principalelor grupe farmacodinamice de substanţe vasoconstrictoare.

Dintre efectele simpatomimeticelor sînt utile, în caz de hipotensiune, vasoconstricţia şi stimularea inimii, ambele ducînd la creşterea presiunii arteriale. Se folosesc terapeutic simpatomimetice care acţionează predominant ca *vasoconstrictoare* (efect alfa-adrenergic) — de exemplu *noradrenalina* sau *metaraminolul* — şi simpatomimetice care acţionează predominant prin *stimularea inimii* şi creşterea debitului cardiac (efect beta-adrenergic), cum este cazul *izoprenalinei.*

— **Substanţele cu acţiune directă asupra vaselor,** de exemplu *angiotensina* şi *ergotamina,* provoacă vasoconstricţie, acţionînd nemijlocit asupra musculaturii netede.

După întinderea teritoriilor vasculare interesate şi consecinţele acţiunii lor, vasoconstrictoarele pot fi împărţite în două grupe:

Scanned with OKEN Scanner

— **Vasoconstrictoare cu acţiune generalizată,** care acţionează asupra majorităţii teritoriilor vasculare, provocînd creşterea presiunii arteriale.

— **Vasoconstrictoare cu acţiune localizată** la nivelul anumitor teritorii vasculare.

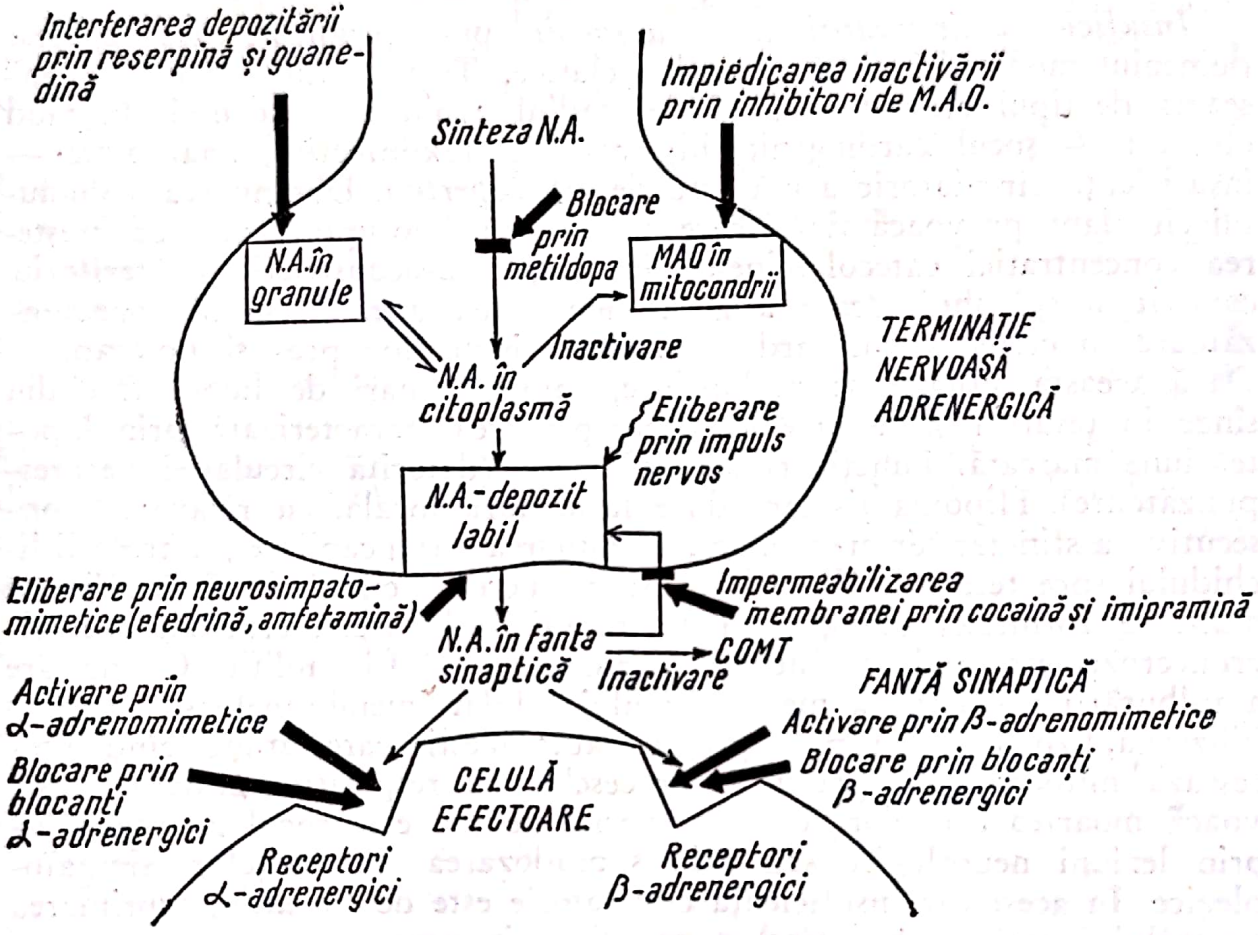
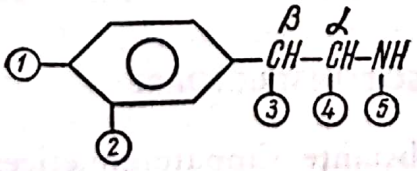


Fig.35. **Mediaţia adrenergică şi influenţarea sa medicamentoasă.**



① și ② = —OH, ④ = —H : moleculă instabilă
① și ② = —H, ④ = —CH_3 : moleculă stabilă
①, ② și ③ = —OH, ④ = —H : acțiune directă
①, ② și ③ = —H, ④ = —CH_3 : acțiune indirectă
⑤ = —H sau —CH_3 : acțiuni alfa și beta
⑤ = izopropil (sau alt radical voluminos) ; acțiuni predominant beta

Fig.36. **Nucleul de bază al principalelor substanţe simpatomimetice; relaţii între structura chimică, proprietăţile farmacodinamice şi cele farmacocinetice.**

8.1. MEDICAŢIA ANTIHIPOTENSIVĂ

Presiunea arterială scăzută poate fi crescută prin substanţe *vasoconstrictoare*, substanţe care *stimulează inima* crescînd debitul cardiac şi substanţe care *măresc volemia* (substituenţi coloidali de plasmă).

Insuficienţa circulatorie acută a şocului pune probleme care depăşesc domeniul medicaţiei antihipotensive clasice. Tratamentul trebuie să ţină seama de tipul etiopatogenic şi de stadiul evolutiv al şocului. În mod obişnuit — şocul cardiogenic, hipovolemic, toxiinfecţios, anafilactic — insuficienţa circulatorie acută este de *tip hiperton*. Diminuarea volumului circulant provoacă descărcare simpato-medulosuprarenală, cu creşterea concentraţiei catecolaminelor în sînge, vasoconstricţie în teritoriul cutanat şi splanhnic (care asigură menţinerea unei circulaţii corespunzătoare în creier şi miocard), spasmul sfincterelor pre- şi postcapilar. Dacă această situaţie se prelungeşte, cantităţi mari de lichid trec din sînge în ţesuturi şi se produce decompensarea, caracterizată prin hipotensiune marcată. Funcţia rinichiului scade (datorită circulaţiei necorespunzătoare). Hipoxia tisulară duce la acidoză locală, cu relaxarea consecutivă a sfincterelor precapilare, accentuarea stazei capilare şi a trecerii lichidului spre ţesuturi. Vîscozitatea sîngelui creşte, circulaţia se încetineşte mult, se formează agregate eritrocitare şi plachetare, microtromboze, micronecroze, este activat sistemul coagulant şi cel fibrinolitic. Ca urmare a tulburării profunde a metabolismului celular, membranele se permeabilizează, lizozomii se rup, se produce autodigestie care, atunci cînd interesează mitocondriile (sediu al proceselor de respiraţie celulară), provoacă moartea celulelor. Un tip special de şoc este şocul neurogen — prin leziuni neurologice sau prin supradozarea substanţelor simpatoplegice. În acest caz insuficienţa circulatorie este de *tip aton*, suprimarea controlului vasomotor ducînd la vasodilataţie marcată.

Fiziopatologia complexă a stării de şoc impune un tratament etapizat şi diferenţiat. Sînt necesare substituirea volumului sanguin, oxigenoterapie, combaterea acidozei (cînd este cazul, cu bicarbonat de sodiu sau trometamol), administrarea de medicamente vasoactive sau stimulante ale inimii, administrarea de cortizoni etc.

8.1.1. ANTIHIPOTENSIVELE PRIN ACŢIUNE VASOCONSTRICTOARE

În această grupă sînt cuprinse o serie de substanţe simpatomimetice, care au predominant acţiuni alfa, şi angiotensina, o plasmakinină cu acţiune directă asupra vaselor.

a) **Noradrenalina** (*noradrenalin, norepinephrin*), o *catecolamină*, este mediatorul chimic al sinapselor simpatice terminale. Acţionează direct

Scanned with OKEN Scanner

asupra receptorilor adrenergici, provocînd *efecte alfa şi beta,* cu predominanţa primelor.

Acţiunea principală este cea *vasoconstrictoare.* Sînt interesate atît vasele de rezistenţă cît şi cele de capacitanţă. Vasoconstricţia se produce la nivelul pielii, mucoaselor şi în teritoriul splanhnic. *Presiunea arterială creşte.* Inima este stimulată, dar creşterea debitului cardiac este relativ mică, deoarece inima lucrează împotriva unei rezistenţe periferice crescute; de asemenea se produce frecvent bradicardie reflexă.

Efectele circulatorii ale noradrenalinei nu au totdeauna consecinţe favorabile în colaps. Insuficienţa circulatorie acută de tip tonic poate fi agravată, deoarece arterioloconstricţia micşorează şi mai mult irigarea tisulară şi accentuează tulburările la nivelul microcirculaţiei. Diminuarea marcată a circulaţiei renale măreşte insuficienţa acestui organ, fapt care limitează utilitatea noradrenalinei şi a altor vasoconstrictoare în tratamentul şocului. Totuşi, medicamentul este necesar atunci cînd presiunea arterială este mult scăzută, deoarece numai valori peste 40—50 mm Hg asigură irigaţia ţesuturilor şi fac posibilă difuzarea altor medicamente injectate. O indicaţie particulară o constituie insuficienţa circulatorie acută de tip aton, unde acţiunea vasoconstrictoare periferică permite refacerea presiunii arteriale.

Eficacitatea noradrenalinei ca antihipotensiv depinde de echilibrul homeostatic. Deficitul de ioni de sodiu, scăderea volumului plasmatic, acidoza, hipoxia excesivă, insuficienţa secreţiei de hidrocortizon, diminuează considerabil reactivarea musculaturii netede vasculare. În aceste condiţii, care apar în colapsul grav, prelungit, este necesară corectarea dezechilibrului mediului intern şi injectarea intravenoasă de preparate cortizonice (de exemplu hemisuccinat de hidrocortizon).

Noradrenalina introdusă intravenos poate fi cauză de anxietate, cefalee, palpitaţii, dispnee. Supradozarea provoacă hipertensiune severă (sînt posibile accidente cerebrovasculare), dureri retrosternale, sudoraţie şi vomă. Riscul mare de aritmii o contraindică la bolnavii cu hiperexcitabilitate ventriculară, în cursul narcozei cu cloroform, halotan, triclor-etilenă, ciclopropan, după doze mari de digitalice, diuretice mercuriale sau chinidină. Hipertiroidismul creşte mult pericolul aritmiilor.

Oprirea bruscă a unei perfuzii prelungite de noradrenalină poate fi urmată de scăderea marcată a presiunii arteriale. Au fost propuse diferite explicaţii — acţiune centrală, deprimarea ganglionilor vegetativi etc. — dar, mai probabil, hipotensiunea este consecinţa efectelor hemodinamice nefavorabile ale noradrenalinei în multe cazuri de şoc. Uneori apar fenomene ischemice în regiunea în care s-a făcut perfuzia, datorită infiltrării în ţesuturi a medicamentului care se scurge pe lîngă ac, prin orificiul făcut în venă. Pentru evitarea acestui accident se recomandă ca

Scanned with OKEN Scanner

soluţiile perfuzate să fie diluate şi injectate în vene mari; la nevoie se fac infiltraţii locale cu fentolamină (substanţă adrenolitică).

Efectele noradrenalinei injectate intravenos sînt de durată scurtă, datorită inactivării rapide, prin captare de către terminaţiile simpatice şi prin biotransformare. Principala cale de metabolizare constă în metilarea la nivelul grupării metahidroxil, catalizată de catecol-O-metiltransferază (enzimă ce se găseşte în ficat şi în alte ţesuturi); normetanefrina rezultată este în parte sulfo- sau glucuronoconjugată. Un proces metabolic mai tardiv şi mai puţin important pentru noradrenalina exogenă, este

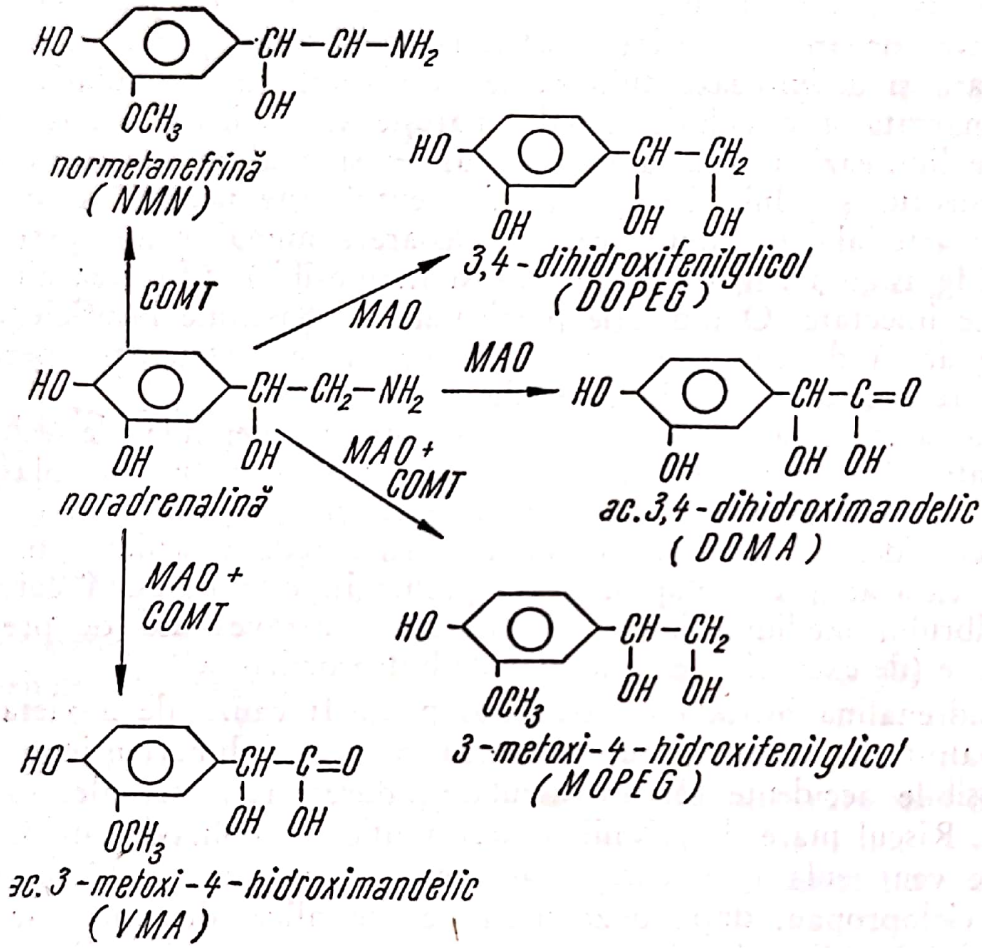


Fig.37. **Căile de metabolizare a noradrenalinei. Enzima care intervine intraneuronal este monoaminooxidaza (MAO); extraneuronal acţionează catecol-O-metiltransferaza (COMT) şi MAO. Parte dintre produşii de metabolism sînt transformaţi, în continuare, în sulfaţii sau glucuronizii corespunzători.**

dezaminarea oxidativă, cu formare de acid dihidroximandelic şi acid metoxihidroximandelic (VMA), care are loc în ficat sub influenţa monoaminoxidazei. Numai 1—5% din doza administrată se elimină prin urină sub formă neschimbată.

Scanned with OKEN Scanner

Noradrenalina se foloseşte sub formă levogiră — *levarterenol* (*norartrinal*+), în perfuzii intravenoase (pe cale orală este inactivă, iar injectată subcutanat sau intramuscular poate provoca fenomene ischemice acute). Fiolele de norartrinal conţin levarterenol bitartrat 2 mg sau 4 mg (corespunzător la aproximativ 1 mg, respectiv 2 mg levarterenol bază). Se utilizează o soluţie diluată — 4 mg levarterenol bază la 1 litru — din care se perfuzează 10—100 picături (2—20 mcg) pe minut, sub controlul presiunii arteriale.

Metaraminolul (*aramine*) este o amină simpatomimetică de sinteză cu acţiune mixtă (directă asupra receptorilor adrenergici şi prin intermediul eliberării de noradrenalină) şi cu efecte predominant alfa. Se administrează intramuscular sau intravenos, durata de acţiune fiind de 90, respectiv 20 de minute. Este folosit în stări hipotensive — după rahianestezie, după intervenţii chirurgicale etc.

Fenilefrina (*phenylephrin, neosynephrine*) şi **metoxamina** (*methoxamin*) sînt alte simpatomimetice de sinteză. Acţionează predominant direct asupra adrenoreceptorilor, avînd practic numai efecte de tip alfa. Ca şi în cazul metaraminolului, molecula este relativ stabilă, efectul menţinîndu-se 20—90 minute (în funcţie de calea de administrare). Riscul de aritmii este mic pentru fenilefrină şi nul pentru metoxamină (care poate fi utilizată pentru oprirea, reflexă, a tahicardiei paroxistice supraventriculare). Se administrează parenteral (intramuscular, intravenos), în stări hipotensive. Sînt folosite şi în aplicaţii locale, pe mucoase, în scop decongestiv.

Efedrină+, un alcaloid din *Ephedra*, are proprietăţi simpatomimetice. Acţionează predominant prin eliberare de noradrenalină. Are efecte de tip alfa (vasoconstricţie) şi beta (stimularea inimii, bronhodilataţie). Datorită liposolubilităţii trece prin bariera hematoencefalică — efedrina provoacă stimulare psihomotorie. Molecula, relativ stabilă, este lent inactivată, ceea ce explică durata de acţiune mai lungă decît pentru alte amine simpatomimetice.

Acţiunile circulatorii constau în vasoconstricţie şi creşterea presiunii arteriale, mărirea iniţială a frecvenţei cardiace, apoi bradicardie reflexă. Răspunsul este variabil, probabil în funcţie de catecolaminele disponibile în diferite condiţii. Dezvoltă tahifilaxie.

Efedrina se administrează oral, 30—50 mg, sau subcutanat, 10—20 mg. Este recomandată în hipotensiunea prin rahianestezie şi în alte stări hipotensive în care efectul relativ lent şi prelungit este avantajos. De asemenea este folosită ca decongestiv local, în rinite. Acţiunea de creştere a conducerii atrioventriculare poate fi utilă în blocul cu sindrom Stokes-Adams. Bolile cardiace organice, hipertensiunea arterială, hipertiroidismul, impun prudenţă sau constituie contraindicaţii.

Scanned with OKEN Scanner

b) **Angiotensina,** o *plasmakinină* cu structură octapeptidică, ia naştere în sînge dintr-o alfa$_2$-globulină. În procesul de formare intervine renina, enzimă proteolitică formată de celulele juxtaglomerulare ale rinichiului. Rolul fiziologic şi fiziopatologic al angiotensinei este incomplet cunoscut — stimulează secreţia de aldosteron, contribuie probabil la controlul circulaţiei renale, intervine în patogenia unor forme de hipertensiune arterială.

Angiotensina are *acţiune vasoconstrictoare marcată* (potenţa este de 40 de ori mai mare decît pentru noradrenalină), interesînd mai ales arteriolele. Rezistenţa periferică este mult crescută, valorile presiunii sistolice şi diastolice sînt ridicate. Substanţa scade marcat circulaţia în teritoriile cutanat, splanhnic şi renal. Efectul vasoconstrictor se datoreşte predominant unei acţiuni directe asupra musculaturii netede, dar şi eliberării de catecolamine.

Debitul cardiac este scăzut, deoarece o proporţie mare din efortul inimii se consumă pentru învingerea rezistenţei periferice mari. Hipertensiunea arterială provoacă bradicardie reflexă şi uneori poate declanşa aritmii ectopice ventriculare. Datorită *vasoconstricţiei coronariene*, irigaţia miocardului este diminuată.

Efectul angiotensinei injectată intravenos durează 3—5 minute, substanţa fiind repede inactivată enzimatic.

Forma folosită terapeutic este *angiotensinamida* (*angiotensinamidum, hypertensin*), care se obţine prin sinteză. Se injectează în perfuzie intravenoasă, 1—10 mcg/minut, sub controlul presiunii arteriale. Este avantajoasă în colaps, cînd presiunea arterială este mult scăzută şi vasele nu răspund la noradrenalină, ca şi în formele atone de insuficienţă circulatorie acută. Colapsul cardiogen şi cardiopatiile ischemice constituie contraindicaţii.

8.1.2. ANTIHIPOTENSIVELE PRIN CREŞTEREA DEBITULUI CARDIAC

Izoprenalina (*isoprenalin, novodrin*), este o *catecolamină* cu *acţiuni predominant beta-adrenergice*, folosită în principal ca bronhodilatator.

Izoprenalina *creşte* marcat *forţa de contracţie a miocardului* şi consumul său de oxigen. Presiunea ventriculară diastolică scade, viteza de creştere a presiunii în ventriculul stîng se măreşte, perioada de ejecţie sistolică este scurtată. Frecvenţa cardiacă creşte. Corespunzător stimulării inimii se *măreşte minut-volumul*, ceea ce în colaps poate duce la creşterea presiunii arteriale. Asupra vaselor izoprenalina are acţiune dilatatoare, scăzînd rezistenţa periferică, ceea ce poate fi util în insuficienţa circulatorie acută de tip hiperton.

Scanned with OKEN Scanner

Principalul efect nedorit este *tahicardia excesivă*. Uneori pot apare aritmii ectopice atriale sau ventriculare. Irigaţia miocardului poate fi diminuată, datorită scăderii presiunii diastolice în aortă şi tahicardiei.

Se administrează în perfuzie intravenoasă, sub formă de soluţie glucozată 5%, conţinînd 0,2 mg izoprenalină/100 ml, injectată cu viteza necesară pentru a produce efectul hemodinamic dorit. Creşterea frecvenţei cardiace peste 130/minut sau apariţia de bătăi ectopice impun micşorarea dozei şi controlul ECG. Este indicată în cazurile de insuficienţă circulatorie acută cu presiune venoasă centrală mare, sau cînd debitul cardiac rămîne scăzut în ciuda tratamentului obişnuit.

Dopamina, o altă *catecolamină*, injectată în perfuzie intravenoasă în doză de 5—10 mcg/kg şi minut, *măreşte forţa contractilă a miocardului* şi scade rezistenţa periferică, datorită stimulării receptorilor beta-adrenergici din miocard şi vase. Circulaţia în teritoriul splanhnic şi renal este crescută, probabil ca urmare a stimulării unor receptori specifici (dopaminergici?). Acest efect, care este însoţit de mărirea diurezei apoase şi a natriurezei, este deosebit de favorabil în stările de şoc. Dozele mai mari stimulează receptorii alfa-adrenergici, crescînd rezistenţa periferică şi presiunea arterială, fenomene obişnuit dezavantajoase în şoc. Pot apare tahicardie sau aritmii ectopice. O altă reacţie adversă, relativ frecventă, sînt vărsăturile.

Glucagonul este un *hormon polipeptidic* cu acţiune hiperglicemiantă. *Stimulează inima* — creşte forţa contractilă, provoacă tahicardie moderată, măreşte debitul cardiac, ameliorează circulaţia coronariană. Efectul este maxim la 10—15 minute de la injectarea intravenoasă şi este de scurtă durată — aproximativ 25 minute. Stimularea miocardică prin glucagon nu este împiedicată de propranolol, fiind independentă de receptorii beta-adrenergici; acţiunea se datoreşte probabil creşterii cantităţii de AMP ciclic (ca şi în cazul catecolaminelor), cu favorizarea consecutivă a acumulării de Ca^{2+} în celulele miocardice.

Ca reacţii adverse, greaţa şi vărsăturile sînt frecvente (se administrează metoclopramidă). Uneori se produce hipokaliemie. În condiţiile folosirii pe timp scurt, efectul hiperglicemiant nu are importanţă.

Glucagonul se poate injecta intravenos, 5 mg o dată, în cazurile de urgenţă, dar obişnuit se foloseşte perfuzia lentă — 2 mg/oră. Este indicat în stările de şoc, mai ales în şocul cardiogen (prin infarct de miocard sau după intervenţii chirurgicale pe inimă). O indicaţie particulară o reprezintă stările de deprimare miocardică în cazul intoxicaţiei cu propranolol sau cu alte blocante beta-adrenergice.

Scanned with OKEN Scanner

8.2. VASOCONSTRICTOARELE CU ACȚIUNE LOCALIZATA

Vasoconstricția localizată se poate datora interesării elective a anumitor teritorii vasculare, sau poate fi consecința aplicării locale a substanței vasoconstrictoare.

Ergotamina (*ergotamin*), un alcaloid din *secara cornută* (forma vegetativă de *Claviceps purpurea*, o ciupercă care parazitează gramineele), cuprinde în moleculă acid lisergic cuplat cu 2 aminoacizi.

Dozele terapeutice provoacă vasoconstricție în domeniul cerebral, mezenteric, coronarian și periferic, prin acțiune directă asupra musculaturii netede. Sînt interesate mai ales arteriolele. Presiunea arterială crește cu 10—30 mm Hg.

Datorită acțiunii *vasoconstrictoare cerebrale*, poate fi *calmată durerea migrenoasă*, provocată de distensia ritmică a arterelor cerebrale dilatate. Este posibil să intervină și un mecanism metabolic, alcaloidul fiind un *antagonist al serotoninei*, amină biogenă implicată în patogenia migrenei.

Ergotamina are oarecare acțiune inhibitoare simpatică centrală, iar în doze mari este alfa-adrenolitică.

Ca efecte nedorite, dozele terapeutice pot provoca diferite *manifestări vasculospastice:* parestezii, răcirea extremităților, claudicație intermitentă (foarte rar gangrenă), accese anginoase. Stimularea motilității digestive este uneori cauză de greață și vomă (la care contribuie și o acțiune centrală), neplăcere epigastrică, colici abdominale, diaree. În general 20% dintre bolnavi nu suportă medicamentul. Datorită *acțiunii ocitocice* ergotamina poate provoca avort și alte accidente obstetricale.

Alcaloidul se absoarbe incomplet și inegal din intestin, de aceea, dacă nu este eficace pe cale orală, trebuie injectat subcutanat. Dozele recomandate sînt de 1—2 mg oral sau în supozitoare (a nu se depăși 6 mg/zi și 12 mg/săptămînă), eventual 0,25—0,50 mg subcutanat.

Ergotamina este indicată pentru tratamentul accesului de migrenă; se asociază deseori cu cafeina (*cofedol*$^+$, *cafergot*, *ergofein*), care provoacă de asemenea vasoconstricție cerebrală. Nu trebuie folosită la cardiaci, în bolile vasculospastice și ateroscleroză, în timpul sarcinii, la hepatici și renali.

Nafazolina (*naphazolin*, *rinofug*$^+$) este un derivat imidazolinic care acționează *simpatomimetic* prin eliberare de noradrenalină. Soluția 1‰ aplicată pe mucoasele congestive — în rinite acute, în conjunctivite — provoacă *vasoconstricție cu consecințe decongestive*. Uneori efectul decongestiv este urmat de accentuarea congestiei. Aplicarea la intervale frecvente duce la diminuarea progresivă a acțiunii (fenomen de tahifilaxie). La copii, nafazolina poate provoca fenomene de deprimare centrală — pentru copiii sub 6 ani se recomandă o soluție mai diluată

Scanned with OKEN Scanner

(0,5‰, cîte 1—3 picături cel mult, la 4—6 ore), iar sub 2 ani folosirea trebuie evitată.

Fenilefrina (*phenylephrin*), **fenilpropanolamina** (*propadrine*), **tetrizolina** (*tetryzoline, tyzine*), **oximetazolina** (*oxymetazolin hydrochlorid*), **xilometazolina** (*xylometazoline, paredrine*), **ciclopentamina** (*cyclopentamine*) sînt alte simpatomimetice folosite în aplicații locale, ca decongestive pentru mucoasa nazală sau conjunctivală.

Adrenalina și noradrenalina, adăugate în concentrații mici soluției de procaină sau lidocaină, produc vasoconstricție locală, *prelungind acțiunea anesteziculuí* la nivelul țesutului unde a fost infiltrat și diminuîndu-i toxicitatea generală. Această asociație este contraindicată la cardiovasculari (pericol de aritmii ectopice). Există riscul apariției de fenomene ischemice locale.

Aplicarea soluțiilor de adrenalină, noradrenalină sau metoxamină pe suprafețele sîngerînde are *efect hemostatic* prin vasoconstricție locală.

Felipresina (*felypressinum, octapressin*) este un analog de sinteză al *vasopresinei* (hormon retrohipofizar antidiuretic) cu acțiune vasoconstrictoare. În aplicare locală, contractă marcat musculatura netedă vasculară prin acțiune directă, fiind utilă pentru prelungirea efectului anesteziceIor locale și ca hemostatic (în hemoragiile capilare).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ACHESON G. H. (red.) — Second symposium on catecholamines, *Pharmacol. Rev.*, 1966, *18*, 1; BRADLEY E. C., WEIL M. H. — Vasopressor and vasodilatator drugs in the treatment of shock, *Mod. Treat.*, 1967, *4*, 243; DIMITRIU C. GH., KARASSI A., MANU P. — Aspecte teoretice și practice ale terapiei șocului cardiogen, *Med. Internă (Buc.)*, 1972, *24*, 301; GAVRILESCU S., STREIAN C. — Efectele cardiovasculare ale glucagonului, *Med. Internă (Buc.)*, 1972, *24*, 441; HAUGAARD N., HESS M. E. — Action of autonomic drugs on phosphorilase activity and functions, *Pharmacol. Rev.*, 1965, *17*, 27; HODGE R. L., DORNHORST A. C. — The clinical pharmacology of vasoconstrictors, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1967, *7*, 639; HOLZER J., KARLINER J. S., O'ROURKE R. A., PITT W., ROSS J. — Effectiveness of dopamine in patients with cardiogenic shock, *Amer. J. Cardiol.*, 1973, *32*, 79; KUHN L.A. — Treatment of cardiogenic shock, *Mod. Treat.*, 1967, *4*, 299; LAVARENNE J. — Effets cardio-vasculaires du glucagon, *Thérapie*, 1974, *30*, 2, 161; LILLEHEI R.C., DIETZMAN R. H., MOVSAS S. — Treatment of septic shock, *Mod. Treat.*, 1967, *4*, 321; NOLAN J. P., COBB L. A., THOMSON J. I. — Circulatory responses to angiotensin in man, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1967, *8*, 235; MESSMER K., GRUBER U. F., ARTURSON G., LOEB H. S., BERGENTZ S. E., HALPERN B. — Le choc, *Triangle*, 1974, *13*, 3; POPESCU E. — Catecolaminele — semnificație și utilitate clinică, *Viața Med.*, 1966, 14, 999; PERLROTH M. G., HARRISON D. C. — Cardiogenic shock, *Clin. Pharmacol. Ther*, 1969, *10*, 4, 449; SIX CHR. — L'état de choc, *Ars Medici*, 1973, 11, 2 075; SMITH N. T., CARBASCIO A. N. — The use and misuse of pressor agents, *Anesthesiology*, 1970, *33*, 58; VINTILĂ P. (red.), BUNGHEZ GH., CIONCA H., CLEJ V., ROGOZEA D. — Terapia Intensivă în Cardiologie. Ed. Medicală, București, 1975; WURTMAN R. J. — Catecholamines, *New Engl. J. Med.*, 1965, *273*, 637,693 și 746; ZAIMIS E. — Vasopressor drugs and catecholamines, *Anesthesiology*, 1968, *29*, 732.

Scanned with OKEN Scanner

9. SUBSTANȚELE VASODILATATOARE, MEDICAȚIA ANTIHIPERTENSIVĂ

Diferitele substanțe medicamentoase pot provoca vasodilatație prin *deprimarea centrilor vasomotori*, prin *întreruperea controlului vasomotor simpatic la nivelul ganglionilor vegetativi* sau al *sinapselor adrenergice*, prin *acțiune parasimpatomimetică*, prin *acțiune stimulantă beta-adrenergică* și prin *acționarea directă a musculaturii netede a vaselor*.

Vasodilatatoarele pot avea *acțiune generalizată*, micșorînd presiunea arterială, sau *acționează local*, relaxînd vasele din anumite teritorii. Primele sînt folosite ca antihipertensive, iar ultimele pentru combaterea unor afecțiuni vasculospastice.

9.1. MEDICAȚIA ANTIHIPERTENSIVĂ

Prezentarea medicamentelor antihipertensive se referă predominant la hipertensiunea esențială sau primară (deși ele pot fi utile și în unele forme de hipertensiune secundară). Progresele făcute în ultimii ani au permis elucidarea particularităților fiziopatologice ale unor forme de hipertensiune esențială, respectiv abordarea medicamentoasă a unor factori patogenici. Astfel medicația poate *micșora rezistența vasculară periferică* crescută, poate *scădea debitul cardiac*, poate *diminua controlul simpatic vasomotor*, poate *micșora activitatea reninică* crescută, poate *scădea volumul circulant mărit*. Totuși, necunoașterea etiologiei hipertensiunii esențiale face ca tratamentul să-și păstreze încă un caracter predominant empiric paliativ.

Eficacitatea terapeutică a antihipertensivelor moderne este reală. În majoritatea cazurilor ele sînt capabile să aducă și să mențină valorile tensionale la cifre apropiate de cele normale. Aceasta face posibilă, în condițiile tratamentului îndelungat, ameliorarea unor parametri hemodinamici, și contribuie la profilaxia procesului aterogen. Frecvența insuficienței cardiace secundare, a complicațiilor renale, cerebrale și coronariene tardive este mult redusă. Durata de viață crește.

Scanned with OKEN Scanner

Folosirea medicaţiei antihipertensive nu este lipsită de consecinţe nedorite. Unele derivă din însăşi scăderea presiunii arteriale, care atunci cînd este excesivă, poate diminua aprovizionarea ţesuturilor cu sînge, fiind uneori cauză de colaps sau de accidente ischemice. Altele sînt determinate de reacţiile secundare modificărilor hemodinamice produse de diferitele tipuri de antihipertensive. Aceste reacţii au în general caracter compensator, nervos sau humoral şi tind să antagonizeze efectul terapeutic; ele pot fi evitate în mare măsură prin asocierea raţională a două sau mai multe medicamente antihipertensive, cu mecanisme de acţiune diferite (efectul hipotensiv se sumează, reacţiile secundare dezavantajoase se anulează). O serie de reacţii adverse sînt proprii moleculei respective (nelegate de efectul hipotensiv). Frecvenţa lor relativ mare este favorizată de durata lungă, de obicei inevitabilă, a tratamentului. Asocierile medicamentoase, care permit folosirea de doze mai mici, micşorează frecvenţa acestor accidente.

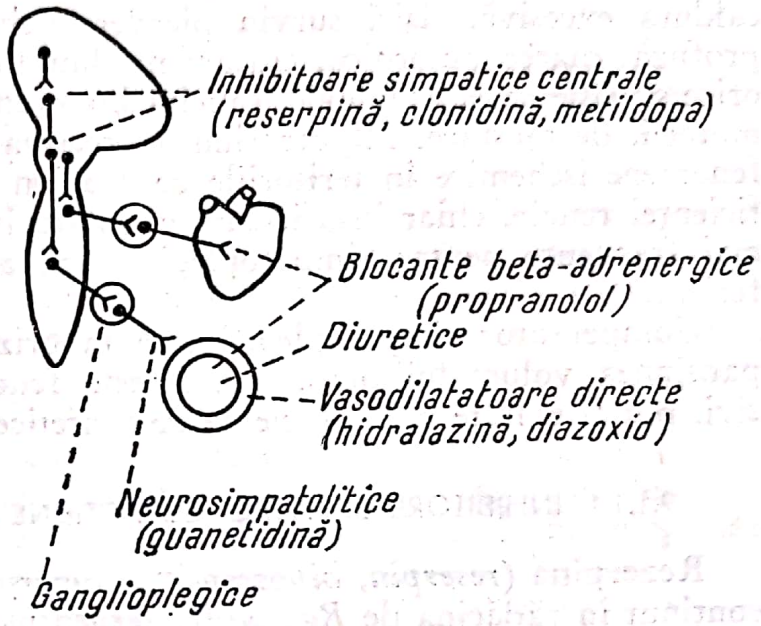


Fig.38. **Locul de acţiune a principalelor grupe farmacodinamice de substanţe antihipertensive.**

Antihipertensivele îşi datoresc efectul *simpatoplegiei, blocadei beta-adrenergice, relaxării directe a musculaturii netede vasculare sau modificărilor volumului şi compoziţiei sîngelui.*

9.1.1. ANTIHIPERTENSIVELE PRIN SIMPATOPLEGIE

O serie de medicamente hipotensive acţionează prin scăderea activităţii simpatice, ca urmare a deprimării centrilor vasomotori, blocării transmisiei în ganglionii vegetativi sau paraliziei terminaţiilor simpatice.

Inhibarea funcţiei simpaticului duce la *vasodilataţie prin diminuarea controlului vasomotor*, tonic şi reflex. *Hipotensiunea* se datoreşte, în perioada iniţială a tratamentului, mai ales scăderii debitului cardiac, consecutivă micşorării întoarcerii venoase; rezistenţa periferică totală este diminuată doar în mică măsură. Menţinerea îndelungată a presiunii arte-

riale la valori joase duce însă, cu timpul, la o scădere evidentă a rezistenţei periferice.

Hipotensiunea are caracter predominant *ortostatic,* cînd bolnavul se scoală în picioare, sîngele se acumulează în vasele dilatate ale porţiunilor declive, fără a mai fi redistribuit prin intervenţia reflexelor vasomotorii. De asemenea valorile tensionale pot scădea marcat în efort, în caz de căldură excesivă, dacă survin pierderi lichidiene importante (sudoraţie profuză, diaree puternică, tratament diuretic intensiv), hemoragii sau în orice situaţie care, fiziologic, solicită intervenţia reflexelor simpatice vasomotorii, de ajustare. Hipotensiunea excesivă poate fi cauză de lipotimie, fenomene ischemice în teritoriile coronarian sau cerebral, agravarea insuficienţei renale, chiar insuficienţă circulatorie acută. Aceste accidente sînt mai frecvente pentru simpatoplegicele cu acţiune ganglionară sau periferică.

Compensator simpatoplegiei este favorizată retenţia de sodiu şi expansiunea volumului plasmatic. Aceste fenomene, nedorite la hipertensivi, pot fi evitate prin asocierea de diuretice.

9.1.1.1. INHIBITORII SIMPATICI CU ACŢIUNE PREDOMINANT CENTARLĂ

Rezerpina (*reserpin, hiposerpil*+, *raunervil*+, *serpasil*) este un alcaloid conţinut în rădăcina de *Rauwolfia serpentina.*

Administrată la om, scade presiunea arterială şi produce bradicardie. *Efectul hipotensiv* interesează atît valorile sistolice cît şi pe cele diastolice şi este relativ *slab,* fiind evident mai ales la bolnavii hipertensivi; caracterul ortostatic este evident numai la dozele mari. În cazul administrării orale hipotensiunea apare după o *perioadă de latenţă* de cîteva săptămîni şi se menţine 1—6 săptămîni de la încetarea tratamentului. În condiţiile tratamentului cronic efectul se datoreşte predominant scăderii rezistenţei periferice. În cazul injectării intramusculare de doze mari, scăderea tensională survine în 2—4 ore şi coincide cu diminuarea debitului cardiac şi a rezistenţei periferice.

Rezerpina are efecte antianxioase şi antipsihotice de tip neuroleptic, evidente mai ales pentru dozele mari.

Hipotensiunea se datoreşte probabil *deprimării unor formaţii simpatice centrale,* cu rol integrativ în controlul circulaţiei (hipotalamus?) şi paraliziei terminaţiilor simpatice periferice — *acţiune neurosimpatolitică.* Componenta periferică este mai importantă cînd se folosesc doze mari. Deprimarea simpatică este consecutivă *epuizării depozitelor granulare de noradrenalină.* Rezerpina împiedică captarea noradrenalinei (şi a precursorilor metabolici) în granulele din terminaţiile adrenergice — noradrenalina este inactivată intraneuronal sub influenţa monoaminoxidazei, nemaifiind disponibilă ca mediator chimic. În plus sînt epuizate depo-

Scanned with OKEN Scanner

zitele de serotonină din sistemul nervos central, această acțiune fiind probabil responsabilă de proprietățile neuroleptice.

Reacțiile adverse sînt relativ frecvente — congestie nazală, bradicardie, hiperaciditate gastrică, diaree (prin deprimare simpatică și predominanță vagală relativă), sedare, oboseală, somnolență, coșmaruri și, pentru dozele mari (folosite mai ales în psihiatrie), stare depresivă, uneori cu caracter psihotic, și rigiditate de tip parkinsonian. Există tendință la retenție lichidiană, rareori pot apare edeme.

Rezerpina se administrează obișnuit oral, 0,25—0,75 mg/zi, în asociație cu un diuretic, fiind *indicată* în formele ușoare sau moderate de hipertensiune esențială. Eficacitatea relativ slabă și riscul reacțiilor adverse, uneori însemnate, au limitat mult utilizarea. O indicație particulară o reprezintă sindromul hiperdinamic beta-adrenergic. Injectată intramuscular, 1,5 mg, este folosită pentru tratamentul crizelor hipertensive (este de ales cînd coexistă o insuficiență coronariană acută). O injecție unică de 0,5—1 mg în artera brahială realizează frecvent o ușurare simptomatică durabilă în boala Raynaud.

Rezerpina este *contraindicată* în stările depresive și în ulcerul gastroduodenal. Tratamentul trebuie întrerupt cu cel puțin 2 săptămîni înaintea intervențiilor chirurgicale și a anesteziei generale (pericol de colaps din cauza simpatoplegiei) și cu o săptămînă înaintea electroșocului.

Preparatele de rădăcină de *Rauwolfia* nu au nici un avantaj față de rezerpină. Alți alcaloizi înrudiți sînt *deserpidina* și *rescinamina*, care au proprietăți similare rezerpinei, doar sînt mai puțin activi; *sirosingopina* și *metoserpidina* sînt de asemenea mai puțin active ca antihipertensive, dar au avantajul de a fi aproape lipsite de efecte deprimante centrale.

Clonidina^{+} (*clonidin hydrochlorid, catapres, catapressan, haemiton*) este un derivat imidazolinic, care administrat oral, ca medicație unică, are efect antihipertensiv relativ slab, mai evident în ortostatism; efectul unei doze unice se instalează în cîteva zeci de minute și durează circa 6 ore. Asocierea cu diuretice crește activitatea și întîrzie dezvoltarea toleranței. Injectată intramuscular, clonidina scade presiunea arterială crescută, în medie cu 20% (mai mult în ortostatism); debitul bătaie este micșorat, rezistența periferică nu este modificată semnificativ. Injectarea intravenoasă rapidă provoacă de asemenea hipotensiune, precedată însă de un croșet hipertensiv trecător.

Mecanismul de acțiune nu este precizat. Se admite că scăderea presiunii arteriale se datorește deprimării funcției simpaticului periferic prin intervenție la nivelul unor formațiuni nervos-centrale. În plus clonidina are o acțiune slabă de inhibare a secreției de renină, probabil de semnificație clinică minoră.

Reacțiile adverse cele mai frecvente sînt sedarea, somnolența și uscăciunea gurii. Mai rar se întîlnește constipația (avantajoasă în cazul aso-

Scanned with OKEN Scanner

cierii cu alte simpatoplegice, care pot provoca diaree), greaţa şi anorexia, bradicardia sinuzală, hipotensiunea ortostatică excesivă, diminuarea potenţei sexuale. Întreruperea medicaţiei este uneori urmată de fenomene de *rebound*, cu creşterea marcată a presiunii arteriale (se administrează tolazolină). Clonidina potenţează efectele deprimante ale hipnoticelor şi alcoolului.

Clonidina se administrează obişnuit oral, începînd cu 0,075 mg de 3 ori pe zi şi crescînd doza progresiv (la 2—4 zile) pînă la obţinerea efectului dorit; doza obişnuit eficace este de 0,45 mg (3 comprimate) zilnic. Este indicată, în asociaţie cu diuretice, eventual cu alte antihipertensive, în toate cazurile de hipertensiune arterială. Se impune prudenţă la bolnavii cu ateroscleroză cerebrală severă (atenţie la dozare) şi la cei cu insuficienţă renală (control periodic al valorilor ureii şi creatininei în sînge). Injectată intramuscular, 0,15—0,30 mg la fiecare 8—12 ore, poate fi folosită pentru tratamentul crizelor hipertensive.

Metildopa (*methyldopa, aldomet, dopegyt*), analog al dioxifenilaninei (DOPA), administrată în doze mari timp scurt, scade evident rezistenţa periferică (efect care se menţine şi după un tratament îndelungat) şi mai puţin debitul cardiac. Efectul hipotensiv are caracter ortostatic, dar acesta este moderat, circulaţia cerebrală şi coronariană nefiind influenţată negativ. *Fluxul sanguin renal nu este diminuat.* În cazul administrării orale a unei doze unice, scăderea presiunii arteriale începe după 1—2 ore şi durează 6—8 ore; dacă se administrează repetat, efectul este maxim după 2—3 zile de tratament şi se menţine 2 zile de la întreruperea acestuia. După injectarea intravenoasă efectul este maxim la 2—3 ore.

Hipotensiunea se datoreşte predominant inhibiţiei simpatice centrale, dar mecanismul acesteia nu se cunoaşte. Metildopa substituie DOPA în lanţul reacţiilor de sinteză a noradrenalinei, formînd un fals mediator chimic. Alfa-metilnoradrenalina, care ia naştere astfel, este un simpatomimetic activ în periferie, dar nu este exclus ca o interferenţă de acest tip să explice deprimarea unor formaţiuni adrenergice din sistemul nervos central.

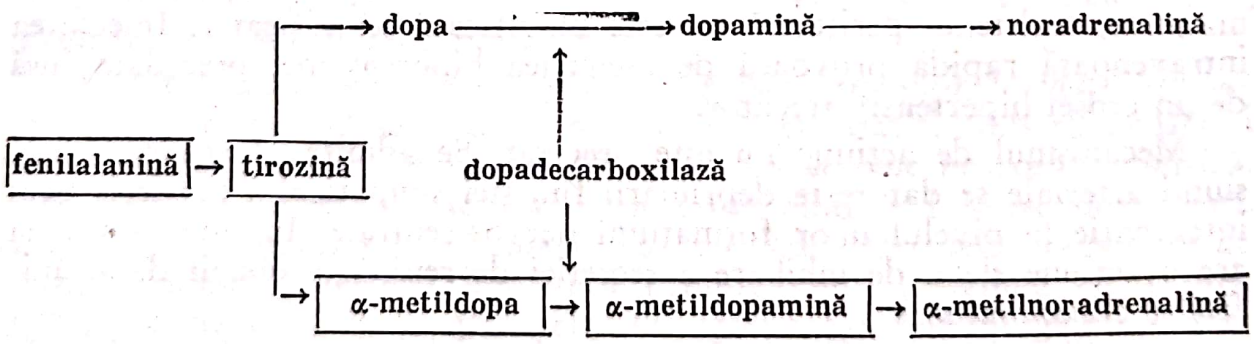


Fig.39. Etapele sintezei noradrenalinei şi calea metabolică falsă determinată de metildopa.

Scanned with OKEN Scanner

În situaţiile obişnuite metildopa este bine suportată. Reacţiile adverse cele mai frecvente sînt somnolenţa (dispare de regulă după primele zile de tratament) şi pozitivarea testului Coombs direct (apare la circa 15% din bolnavi şi nu are de obicei urmări). Alte efecte nedorite sînt uscăciunea gurii, congestie nazală, diminuarea potenţei sexuale, stare depresivă, retenţie apoasă, febră medicamentoasă. S-au semnalat cazuri rare de afectare a unor probe hepatice (cu sau fără icter) şi de anemie hemolitică.

Metildopa se administrează oral, începînd cu 250 mg de 3 ori pe zi şi crescînd progresiv pînă la obţinerea efectului — doza eficace este cuprinsă între 500 mg şi 2 g/zi. Este indicată ca agent unic, sau în asociaţie cu hidralazina, eventual cu furosemidul, în hipertensiune arterială cu insuficienţă renală. Asociată cu un diuretic, eventual cu guanetidina, reprezintă o medicaţie obişnuită în formele moderate sau severe de hipertensiune. Injectată intravenos sub formă de *metildopat hidrocloric*, 250—500 mg la 3—6 ore (cel mult 2 g/zi), este utilizată pentru tratamentul crizelor hipertensive, fiind de preferat în hipertensiunea postoperatorie sau atunci cînd coexistă o insuficienţă coronariană acută. Metildopa este contraindicată la hepatici.

9.1.1.2. GANGLIOPLEGICELE

Ganglioplegicele sînt substanţe care împiedică transmisia în ganglionii vegetativi periferici, simaptici şi parasimpatici. Acţionează competitiv cu acetilcolina (mediator chimic la acest nivel) pentru receptorii colinergici nicotinici, pe care îi blochează.

Ganglioplegicele au *acţiune hipotensivă intensă şi brutală.* Accidentele prin hipotensiune *ortostatică* sînt frecvente. Alte reacţii adverse, consecutive paraliziei ganglionare neselective, sînt uscăciunea gurii, tulburări de vedere, constipaţie (mergînd pînă la ileus paralitic), retenţie de urină, impotenţă.

Utilizarea terapeutică este actualmente mult limitată, singura indicaţie constituind-o crizele hipertensive, în care ganglioplegicele sînt de ales în prezenţa insuficienţei ventriculare stîngi, deoarece reduc prompt presiunea venoasă centrală.

Pentoliniul (*pentolinium*) se injectează intravenos, iniţial 10 mg, lent, apoi în perfuzie cîte 1 mg/minut (50—75 mg în 500 ml soluţie glucozată 5%). Efectul este rapid şi se menţine 5—30 minute după oprirea administrării.

Trimetafanul (*trimetaphan, arfonad*) se perfuzează intravenos, în medie 3—4 mg/minut (500 mg în 500 ml glucoză 5%), în funcţie de valorile tensionale. Efectul este rapid şi de scurtă durată — se menţine 5—15 minute de la încetarea perfuziei. Trimetafanul este folosit în crizele hipertensive şi în chirurgie, pentru realizarea hipotensiunii controlate.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Neurosimpatoliticele *paralizează terminaţiile adrenergice din periferie*, interferînd cu depozitarea şi/sau eliberarea noradrenalinei. Au efect hipotensiv intens, cu caracter predominant ortostatic.

Guanetidina+ (*guanethidine, ismelin*) este un derivat de guanetidină foarte activ ca antihipertensiv. Provoacă *hipotensiune marcată mai ales în ortostatism*. Răspunsul presor la frig şi alte reacţii vasculare reflexe de natură simpatică sînt mult diminuate. În acut, debitul cardiac scade ca urmare a acumulării sîngelui în vasele de capacitanţă, dilatate; tratamentul cronic duce la scăderea rezistenţei periferice totale, debitul cardiac revenind treptat către valorile iniţiale. În cazul administrării orale acţiunea se dezvoltă în 2—4 zile şi se menţine 6—14 zile după oprirea medicaţiei.

Hipotensiunea se datoreşte acţiunii neurosimpatolitice. Guanetidina provoacă iniţial eliberarea în fanta sinaptică a noradrenalinei din depozitul membranar; aceasta explică efectul presor slab şi trecător observat uneori după injectarea intravenoasă la om. Ulterior este golit şi depozitul granular, catecolamina eliberată în terminaţiile nervoase fiind inactivată prin monoaminooxidază. Consecutiv, fibrele simpatice sînt paralizate, controlul vasomotor fiind abolit.

În timpul tratamentului este crescut efectul vasoconstrictor al adrenomimeticelor — de exemplu noradrenalina sau metaraminolul — deoarece acestea nu mai sînt captate şi inactivate de terminaţia nervoasă, rămînînd în exces la dispoziţia adrenoreceptorilor. Încercarea de a trata hipotensiunea excesivă, produsă prin supradozarea guanetidinei, cu substanţe vasopresoare de acest tip, poate fi periculoasă, impunînd prudenţă în dozare. De asemenea guanetidina (ca şi alte simpatoplegice) este contraindicată în feocromocitom, unde există un exces de catecolamine circulante. Amfetaminele şi antidepresivele triciclice (imipramina) împiedică pătrunderea guanetidinei în terminaţiile adrenergice, antagonizîndu-i efectul hipotensiv.

Scăderea excesivă sau brutală a presiunii arteriale provoacă *diminuarea presiunii de perfuzie a ţesuturilor*. Fenomenul poate deveni critic la nivelul teritoriilor ale căror vase, devenite rigide prin procesul de ateroscleroză, nu se pot dilata. Aşa se explică lipotimia ortostatică la bolnavii cu ateroscleroză cerebrală avansată, ca şi accidentele cerebrovasculare sau coronariene, care pot surveni cînd se administrează guanetidină la bolnavii cu ateroscleroză severă în aceste teritorii. Diminuarea circulaţiei renale este alt fenomen negativ, care poate duce la scăderea periculoasă a diurezei şi agravează insuficienţa renală. Datorită caracterului postural, valorile tensionale pot prezenta variaţii diurne mari — hipotensiune marcată dimineaţa, revenirea către cifrele mari după-amiaza

și seara — care fac uneori tratamentul dificil și pun probleme delicate de dozaj.

Alte reacții adverse, relativ frecvente, sînt congestia și obstrucția nazală, bradicardia, diareea, întîrzierea ejaculării, impotența sexuală, slăbiciunea la efort. Mai rare sînt stările depresive și tumefacția dureroasă a parotidelor.

Guanetidina dezvoltă inițial un grad de toleranță, care face necesară creșterea dozei, dar, după 2 săptămîni de tratament, efectul se stabilizează. Diminuarea eficacității se datorește creșterii volumului plasmatic prin retenție hidrosalină; asocierea unui diuretic minimalizează acest fenomen.

Există *diferențe individuale* privind dozele de guanetidină eficace terapeutic (care variază între 10 și 500 mg/zi). Aceasta se explică în parte prin *particularități de ordin farmacocinetic.* Absorbția intestinală este incompletă și inegală — 3—43% din doza administrată (guanetidina este o bază cuaternară de amoniu, puțin solubilă în grăsimi, care trece greu prin membrane). *Clearance*-urile hepatic și renal sînt înalte, dar timpul de înjumătățire este de cîteva zile, probabil în legătură cu volumul mare de distribuție (guanetidina este legată tisular în proporție mare). Variațiile individuale interesează și procesele de epurare.

Posologia inițială este de 15 mg/zi (într-o singură doză), crescînd treptat, cîte 25 mg/săptămînă, pînă la doza de 100 mg/zi. Dacă sînt necesare doze mai mari, se crește în continuare lent, cîte 12,5 mg/săptămînă. Este recomandabil a nu se depăși 300 mg/zi (în 2 prize).

Guanetidina, asociată unui diuretic oral și eventual cu metildopa, este medicația de ales în hipertensiunea arterială severă sau malignă. Este contraindicată în prezența insuficienței coronariene sau a insuficienței cerebrovasculare și trebuie folosită cu multă grijă în insuficiența renală. Este necesară prudență în insuficiența cardiacă, în astmul bronșic, la ulceroși și în alte boli care pot fi agravate prin excluderea influențelor simpatice (respectiv prin predominanța parasimpatică).

Betanidina (*bethanidin sulfat, esbatal*), un alt neurosimpatolitic derivat de guanetidină, are proprietăți hipotensive asemănătoare acesteia. Efectul, de durată mai scurtă, necesită 3—4 doze/zi, ceea ce permite diminuarea fluctuațiilor diurne ale valorilor tensionale. Reacțiile adverse sînt similare, cu excepția diareei, care este mai puțin frecventă.

Pargilina (*pargyline hydrochlorid, eutonyl*), un compus înrudit structural cu amfetamina, provoacă hipotensiune predominant ortostatică. Efectul este lent și prelungit. Hipotensiunea se datorește împiedicării eliberării de noradrenalină din terminațiile simpatice. În plus, pargilina este un inhibitor de monoaminooxidază, crescînd depozitele tisulare de catecolamine.

Scanned with OKEN Scanner

Reacţiile adverse sînt frecvente — iritaţie gastrică, diaree sau constipaţie, retenţie de urină, impotenţă şi greutate în ejaculare, nervozitate, insomnie. Ca şi în cazul altor inhibitori de monoaminooxidază, asocierea efedrinei sau a unor băuturi (bere, unele vinuri) sau alimente (brînzeturi fermentate) bogate în tiramină, poate provoca crize hipertensive prin eliberarea unei cantităţi mari de catecolamine. Pargilina nu trebuie asociată cu metildopa sau cu guanetidina. Este incompatibilă cu alte numeroase medicamente. Se foloseşte limitat, fiind rezervată cazurilor de hipertensiune severă, care nu pot fi tratate cu alte hipotensive. De asemenea este avantajoasă la hipertensivii cu stare depresivă (are proprietăţi antidepresive).

9.1.2. ANTIHIPERTENSIVELE BLOCANTE BETA-ADRENERGICE

Blocantele beta-adrenergice sînt capabile să scadă presiunea arterială crescută. În condiţiile administrării orale, efectul începe din primele 2 zile de tratament şi atinge valoarea maximă după 2—3 săptămîni, realizînd o diminuare a presiunii sistolice cu 15—20% şi a celei diastolice cu 10—15%. Cînd sînt folosite ca medicaţie unică, eficacitatea cuprinde 20—40% din bolnavi, cînd sînt asociate cu alte antihipertensive, proporţia creşte — de exemplu în jurul a 80% pentru asociaţia diuretic oral-propranolol.

Hemodinamic, într-o primă etapă se produce *scăderea debitului cardiac*, inima privată de influenţele simpatice şi catecolaminice stimulatoare rămînînd sub influenţa inhibitoare a vagului. Acest efect este imediat compensat printr-o vasoconstricţie reflexă, la care se adaugă vasoconstricţia prin predominanţa alfa-adrenergică relativă. În condiţiile administrării cronice, rezistenţa vasculară, crescută iniţial, diminuează iar debitul cardiac se menţine scăzut, ceea ce explică efectul hipotensiv. O altă acţiune probabil importantă constă în *micşorarea valorilor reninei plasmatice*, respectiv diminuarea influenţelor sistemului renină-angiotensină-aldosteron, a vasoconstricţiei şi a creşterii volumului plasmatic favorizate de acest sistem. Scăderea debitului cardiac, acţiunea antireninică, micşorarea volumului plasmatic prin blocantele beta-adrenergice sînt avantajoase şi în condiţiile asocierii cu alte antihipertensive — diuretice, hidralazină — deoarece permite combaterea unor consecinţe nedorite ale acţiunii acestora.

Ca reacţii adverse, s-au semnalat, în cursul tratamentului îndelungat cu beta-blocante, tulburări de somn şi coşmaruri, tulburări gastrointestinale (greaţă, vomă, diaree uşoară sau constipaţie), oboseală, senzaţie de rece în extremităţi, erupţii cutanate. În general hipotensivele din această grupă sînt bine suportate, dacă se ţine seama de contraindicaţii: astmul bronşic, bradicardia şi insuficienţa cardiacă, arteriopatiile periferice.

Scanned with OKEN Scanner

Blocantele beta-adrenergice sînt indicate în toate stadiile hipertensiunii esenţiale, în asociere cu un diuretic oral, cu hidralazină sau cu ambele. Rezultatele cele mai bune se obţin în formele cu circulaţie hipercinetică şi debit cardiac crescut (inclusiv sindromul hiperdinamic beta-adrenergic) şi în cele cu concentraţii mari de renină în sînge. De asemenea folosirea este avantajoasă la hipertensivii cu angină de piept sau cu aritmii ectopice.

Propranololul+ (*Inderal*) se administrează oral, în doze de 80—600 mg/zi. Doza eficace medie este de 320 mg/zi (realizează o concentraţie plasmatică de circa 100 ng/ml). Dozele mari sînt necesare cînd beta-blocantul se administrează ca medicaţie unică, sau în cazurile de hipertensiune cu niveluri ridicate de renină; riscul reacţiilor adverse este corespunzător crescut.

Oxprenololul (*trasicor*), **pindololul** (*visken*) şi alte blocante beta-adrenergice au fost recomandate ca antihipertensive, dar nu au avantaje sau dezavantaje evidente faţă de propranolol.

9.1.3. ANTIHIPERTENSIVELE PRIN ACŢIUNE VASODILATATOARE DIRECTĂ

Substanţele din această grupă îşi datoresc efectul antihipertensiv în principal scăderii rezistenţei periferice totale, ca urmare a acţiunii vasodilatatoare. Ele acţionează direct asupra musculaturii netede a vaselor.

Hidralazina (*hydralazin, apresolin*) şi **dihidralazina** (*dihydralazin, hipopresol*+) sînt compuşi de sinteză cu structură hidralazino-ftalazinică.

Efectul antihipertensiv apare la 1—2 ore de la administrarea orală şi durează 6—8 ore. Dacă se injectează intramuscular sau intravenos efectul se instalează în 30—40 minute, respectiv în 20 minute şi dispare după 2—5 ore. Eficacitatea hidralazinelor folosite ca medicaţie unică este inegală, dar creşte considerabil în asociere cu alte antihipertensive.

Profilul hemodinamic este caracterizat prin *diminuarea marcată a rezistenţei periferice totale. Fluxul renal scade mai puţin* decît pentru alte hipotensive (cu excepţia metildopei). Hipotensiunea prin vasodilataţie declanşează reflex tahicardie şi creşterea debitului-bătaie. De asemenea creşte compensator activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron şi se măreşte volumul circulant. Aceste fenomene secundare sînt dezavantajoase la hipertensivi şi explică toleranţa care se dezvoltă progresiv. Ele pot fi combătute prin asocierea cu diuretice sau/şi cu propranolol.

Hidralazinele sînt în general greu suportate cînd se folosesc în doze mari, ca medicaţie unică, dar frecvenţa şi gravitatea reacţiilor adverse

Scanned with OKEN Scanner

scad mult pentru dozele mici, în asocierile antihipertensive. Dintre efectele nedorite precoce (apar în primele zile de tratament), unele sînt minore şi se atenuează cu timpul: cefalee, palpitaţii, tahicardie, congestia feţei, gust neplăcut, uscăciunea gurii, greaţă, vomă, anxietate, depresie. Altele sînt mai grave şi impun oprirea medicaţiei: agravarea insuficienţei coronariene, edeme, febră şi frison, psihoză toxică, uneori cu delir. Tratamentul îndelungat cu doze mari (peste 300 mg/zi) poate provoca apariţia unor sindroame asemănătoare lupusului eritematos diseminat sau poliartritei reumatoide, treptat reversibile la întreruperea medicaţiei.

Hidralazinele se absorb repede şi complet din intestin, dar sînt în parte inactivate la primul pasaj hepatic. Principala cale metabolică constă în acetilarea, catalizată de o N-acetiltransferază din ficat. Există un fenotip care acetilează lent hidralazinele (mai frecvent) şi altul care acetilează rapid. Inactivatorii lenţi necesită doze mai mici şi dezvoltă mai frecvent reacţii toxice grave (de tip colagenoze). Parte din medicament se elimină renal ca atare — insuficienţa renală creşte concentraţia sanguină, impunînd reducerea dozei. Concentraţiile active de hidralazine sînt de 0,1—1,6 mcg/ml ser. Ca şi pentru celelalte antihipertensive, dozările sanguine nu sînt obişnuit necesare, eficacitatea fiind uşor de cantificat prin măsurarea presiunii arteriale.

Dozele eficace oral sînt de 25—300 mg/zi (în 2—3 prize). Majoritatea reacţiilor adverse pot fi evitate dacă tratamentul se începe cu doze mici — 10 mg de 2 ori/zi — care se cresc progresiv. Se recomandă asocierea cu un diuretic oral, sau cu un simpatoplegic (a cărui administrare a început cu 2—3 săptămîni înainte). Pentru formele uşoare sau medii de hipertensiune sînt avantajoase asociaţiile diuretic-hidralazină sau rezerpină-hidralazină, pentru formele severe diuretic-hidralazină-guanetidină. Alte asociaţii eficace sînt cea propranolol-hidralazină sau diuretic-propranolol-hidralazină, utile în formele medii sau severe de hipertensiune esenţială (efectul hipotensiv se sumează, efectele nefavorabile se antagonizează). La bolnavii cu insuficienţă renală este indicată asociaţia hidralazină-metildopa (ambele medicamente menţin fluxul renal). Injecţiile intramusculare sau intravenoase cu hidralazină 10—50 mg, respectiv 10—20 mg, sînt de ales pentru tratamentul crizelor hipertensive asociate toxemiei de sarcină sau glomerulonefritei acute. Hidralazinele trebuie evitate la hipertensivii cu insuficienţă cardiacă, cardiopatie ischemică, ca şi în prezenţa tahicardiei sau cefaleei.

Minoxidilul, un derivat piperidinopirimidinic, este un vasodilatator direct foarte activ, cu acţiune prelungită (timpul de înjumătăţire este de 1—4 zile). Se administrează în doze lent progresive, de la 10 mg la 40 mg/zi. Provoacă eliberare de renină, stimulare adrenergică reflexă

Scanned with OKEN Scanner

şi favorizează retenţia hidrosalină, de aceea trebuie asociat cu propranololul şi cu un diuretic. Este de ales în hipertensiunea malignă refractară la alte tratamente, permiţînd uneori evitarea nefrectomiei.

Diazoxidul (*hyperstat*) este un derivat benzotiadiazinic cu acţiune vasodilatatoare directă puternică. Scade marcat rezistenţa periferică totală fiind un *antihipertensiv cu acţiune promptă şi intensă.* Frecvenţa şi debitul cardiac cresc prin mecanism reflex, fluxul renal se menţine.

Diazoxidul favorizează retenţia hidrosalină (spre deosebire de alte benzotiadiazine, care au proprietăţi diuretice), de aceea se recomandă asocierea cu un diuretic. Are acţiune hiperglicemiantă, care este utilă pentru tratamentul stărilor hipoglicemice prin tumoră insulinosecretoare. În administrarea acută hiperglicemia nu este semnificativă clinic, dar ea împiedică utilizarea diazoxidului pentru tratamentul îndelungat al hipertensiunii arteriale.

Diazoxidul se injectează intravenos rapid (în 15—30 secunde), 300 mg o dată, eventual repetat după 15—30 minute. Efectul apare aproape imediat şi durează 2—24 ore. Injectarea lentă diminuează mult eficacitatea (se leagă repede şi în proporţie mare de proteinele plasmatice). Diazoxidul este de ales în crizele hipertensive, în toate situaţiile în care este necesară scăderea în cel mai scurt timp a presiunii arteriale mult crescute. Trebuie folosit cu grijă la bolnavii cu insuficienţă coronariană sau cerebrovasculară, deoarece reducerea brutală a presiunii arteriale poate diminua presiunea de perfuzie în teritoriile respective, favorizînd procesul ischemic.

Tabelul

Influenţarea unor parametri hemodinamici, a activităţii reninice a plasmei şi a funcţiei simpatice prin diferite medicamente antihipertensive; ↑ = creşte; ↓ = scade ↓↑ = creşte sau scade; 0 = nu modifică; * = marchează acţiunea principală, responsabilă de scăderea presiunii arteriale (după Koch-Weser J. — Med. Clin. N. Amer., 1974, *58*, 5, 1027, tab. 1, modificat),

Medicamentul	Debit cardiac	Rezistenţă periferică	Volum plasmatic	Activitate reninică	Activitate simpatică
Rezerpină	0,↓	↓	↑	↓	↓*
Metildopa	0	↓	↑	↓	↓*
Guanetidină	↓	↓	↑	↓	↓*
Propranolol	↓	0,↑	0,↓	↓	↓ (beta)*
Hidralazină	↑	↓*	↑	↑	↑
Diuretice	0,↑	↓*	↓*	↑	0,↑

Scanned with OKEN Scanner

9.1.4. DIURETICELE CA ANTIHIPERTENSIVE

O serie de diuretice orale — *derivaţi de benzotiadiazină (hidroclorotiazida* şi altele), *ftalimidină (clortalidona), chinazolină (quinetazona), acid antranilic (furosemid), acid fenoxiacetic (acid etacrinic)* — au proprietăţi antihipertensive. Efectul, care este de intensitate slabă sau moderată, se instalează rapid şi este de durată relativ scurtă, necesitînd administrarea a una sau două doze pe zi. Din punct de vedere hemodinamic, în primele zile de tratament se produce contracţia volumelor extracelular şi plasmatic (secundar creşterii diurezei), cu diminuarea debitului cardiac. După 2—3 săptămîni de tratament aceşti parametri revin către valorile dinaintea tratamentului, în schimb rezistenţa periferică totală scade. Se presupune că vasodilataţia, care survine în această etapă, este datorită diminuării conţinutului în ioni de sodiu a celulelor musculaturii netede vasculare.

Efectul hipotensiv al diureticelor se adaugă celui al altor antihipertensive. De asemenea ele antagonizează creşterea volumului plasmatic şi tendinţa la retenţie hidrosalină, care apar sub influenţa simpatoplegicelor şi a hidralazinelor, împiedicînd dezvoltarea toleranţei la acestea.

Diureticele orale sînt de obicei bine suportate de majoritatea bolnavilor, reacţiile adverse, multiple, putînd fi evitate prin folosirea lor raţională. Efecte nedorite posibile sînt: creşterea valorilor ureei sanguine (diureticele benzotiadiazinice, clortalidona şi chinetazona sînt contraindicate în insuficienţa renală), hipercalcemie (calciul seric trebuie controlat la fiecare 6 luni şi tratamentul întrerupt dacă se găsesc valori crescute), creşterea uricemiei (la gutoşi se asociază probenecid sau alopurinol), hipokaliemie (uneori este necesară suplimentarea potasiului, mai ales dacă bolnavii sînt sub tratament digitalic sau există pierderi suplimentare — de exemplu prin diaree prelungită). Sub influenţa diureticelor, mai ales a celor benzotiadiazinice, poate scădea toleranţa la glucoză, diabetul latent devine manifest sau cel manifest se agravează (diabetul zaharat este o contraindicaţie relativă, la nevoie se creşte doza de insulină sau se administrează antidiabetice orale, după caz). Alte reacţii adverse, mai rare, sînt discraziile sanguine (anemie, leucopenie, trombocitopenie), pancreatita, diferite dermatite, fotosensibilizarea.

Diureticele orale constituie medicaţia de ales pentru începerea tratamentului la bolnavii cu hipertensiune uşoară sau moderată şi funcţie renală normală. Ele reprezintă o medicaţie adjuvantă utilă în asociaţiile de antihipertensive utilizate pentru tratamentul hipertensiunii severe.

Hidroclorotiazida (*hydrochlorothiazid, nefrix*$^{+}$), larg folosită ca antihipertensiv, se administrează oral, 50—100 mg zilnic (în 2 prize), cu 2 zile succesiv pauză în fiecare săptămînă (pentru a evita dezechilibrul electrolitic). Trebuie evitată la diabetici şi în insuficienţa renală.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7

Medicamentele de ales şi cele contraindicate în diferite forme de hipertensiune arterială şi în urgenţele hipertensive (după Gifford R.W., în Drugs of Choice, 1976—1977, p. 415—418, tab. 2—4, 2—5, 2—6, red. Modell W., Mosby, Saint-Louis 1976, modificat).

	H. T. uşoară sau moderată	H.T. severă sau malignă	H. T. cu insuficienţă renală	H. T. cu insuficienţă cardiacă	H. T. cu cardiopatie ischemică	H. T. cu insuficienţă cerebrovasc.
Antihipertensive de ales*	1. diuretic oral 2. propranolol, metildopa sau clonidină 3. hidralazină	1. diuretic + propranolol, metildopa sau clonidină 2. hidralazină 3. guanetidină	1. furosemid 2. hidralazină sau metildopa 3. clonidină sau propranolol	1. diuretic 2. metildopa sau clonidină 3. guanetidină	1. diuretic + propranolol 2. rezerpină 3. metildopa sau clonidină	1. diuretic + metildopa sau clonidină 2. propranolol 3. hidralazină
Antihipertensive contraindicate sau de folosit cu prudenţă	—	—	diuretice orale (exceptînd furosemidul), guanetidină, ganglioplegice	hidralazină, propranolol	hidralazină, ganglioplegice, guanetidină, pargilină	ganglioplegice, guanetidină, pargilină

Urgenţe hipertensive

	Encefalopatie hipertensivă	Hemoragie intracraniană	Eclampsie	Glomerulonefrită acută	Edem pulmonar acut	Insuf. coronariană acută	Feocromocitom
Antihipertensive de ales **	diazoxid, pentoliniu, trimetafan	trimetafan, hidralazină,	diazoxid, hidralazină	diazoxid, hidralazină	pentoliiu, trimetafan, diazoxid	metildopat, rezerpină, trimetafan	fentolamină metildopa
Antihipertensive contraindicate sau prudenţă	rezerpină, metildopat	rezerpină, metildopat, diazoxid	pentoliniu, trimetafan	—	hidralazină	hidralazină, diazoxid	restul hipotensivelor

* se începe cu 1, asociind, la nevoie, 2 şi 3

** forme injectabile; medicamentele sînt redate în ordinea preferinţei; se asociază de regulă şi un diuretic parenteral

Scanned with OKEN Scanner

Furosemidul+ (*lasix*) este mai activ ca diuretic, dar nu are efect antihipertensiv mai puternic decît hidroclorotiazida. Este de ales la hipertensivii cu insuficienţă renală (creşte filtrarea glomerulară), unde se asociază de obicei cu hidralazina sau metildopa. Doza utilă diferă mult de la un bolnav la altul, fiind cuprinsă între 40 şi 240 mg/zi.

9.2. VASODILATATOARELE PERIFERICE

Vasodilatatoarele din această grupă au acţiunea limitată la anumite teritorii. Ele sînt folosite pentru tratamentul spasmelor vasculare sau al diferitelor afecţiuni însoţite de insuficienţa irigaţiei sanguine. Presiunea arterială este puţin modificată pentru dozele terapeutice.

Vasodilatatoarele periferice pot fi eficace într-o serie de boli arteriospastice — boala Raynaud, acrocianoza, *livedo reticularis* — unde sînt utile mai ales în formele uşoare sau moderate. În ocluzia arterială acută tratamentul vasodilatator poate avea efecte favorabile, relaxînd vasele contractate reflex, dar medicaţia majoră este cea anticoagulantă. Studii clinice controlate au arătat o eficacitate slabă sau nulă în ateroscleroza obliterantă, unde vasele rigide nu pot fi dilatate, iar circulaţia colaterală este dezvoltată la maxim, consecutiv ischemiei (sub acţiunea metaboliţilor rezultaţi local). Eventualele efecte pozitive sînt obişnuit consecinţa evoluţiei spontane a bolii, sau unui efect placebo (liniştirea durerii, toleranţa crescută la efort au — de multe ori — o importantă componentă psihologică). Însăşi aprecierea obiectivă a fluxului sanguin în extremităţi (prin măsurarea temperaturii pielii sau prin pletismografie) este uneori înşelătoare, doarece creşterea circulaţiei poate fi consecinţa deschiderii de şunturi arteriolovenoase, care scurtcircuitează teritoriul capilar fără să amelioreze irigaţia.

Teritoriul vaselor cerebrale este în general puţin susceptibil la influenţa vasodilatatoarelor, în special a celor cu acţiune vegetativă, deoarece el este controlat mai ales prin mecanisme intrinseci. Fluxul cerebral poate fi crescut prin mărirea presiunii de perfuzie (ca urmare a creşterii presiunii arteriale) sau prin creşterea concentraţiei bioxidului de carbon în sînge (se inhalează CO_2 5% în aer). Eficacitatea clinică a medicaţiei vasodilatatoare în tulburările ischemice cerebrale este îndoielnică, deşi în anumite circumstanţe ea poate favoriza procesul de vindecare clinică sau previne progresia infarctului. Posibilitatea de ameliorare a funcţiei mintale, la bolnavii cu leziuni cerebrovasculare cronice, este discutabilă.

Vasele coronariene prezintă particularităţi de control vegetativ şi hemodinamice, care le conferă o reactivitate caracteristică. În cazul car-

Scanned with OKEN Scanner

diopatiilor ischemice, coronarele rigide prin procesul aterosclerotic răspund slab la vasodilatatoare, medicaţia antianginoasă acţionînd mai ales indirect, prin micşorarea efortului inimii şi îmbunătăţirea metabolismului miocardic.

9.2.1. VASODILATATOARELE BLOCANTE ALFA-ADRENERGICE

Blocantele receptorilor alfa-adrenergici provoacă *vasodilataţie predominant în teritoriile cutanat şi splanhnic.* Efectul se datoreşte diminuării controlului simpatic vasomotor. Sînt folosite terapeutic în diferite afecţiuni vasculospastice.

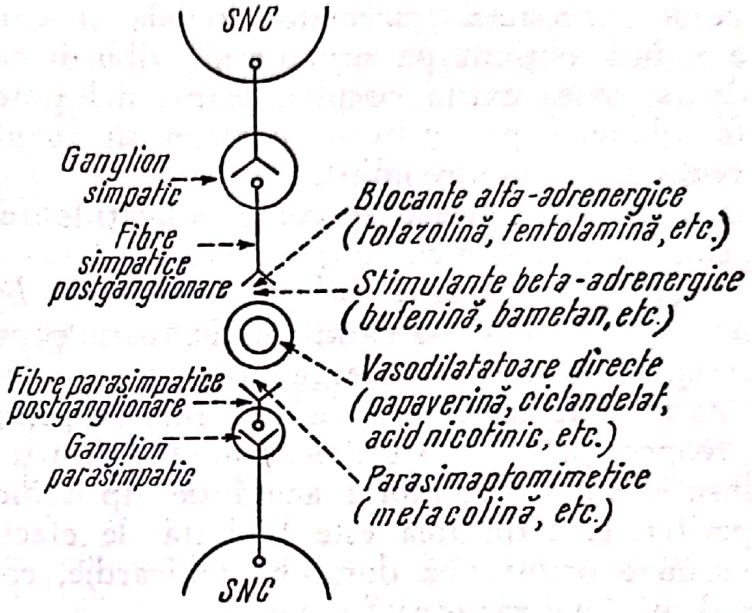


Fig.40. Locul de acţiune a principalelor vesodilatatoare periferice.

Tolazolina^{+} (*tolazolin, priscol*), un derivat imidazolinic de sinteză, acţionează vasodilatator mai ales în teritoriile cutanat, retinian, splanhnic şi pulmonar. Vasodilataţia se datoreşte blocării receptorilor alfa-adrenergici şi relaxării directe a musculaturii netede. Presiunea arterială nu este practic modificată pentru dozele terapeutice, dar dozele mari pot fi cauză de hipotensiune ortostatică.

Spectrul acţiunilor farmacologice ale tolazolinei este relativ larg — în afara blocadei alfa-adrenergice, provoacă oarecare stimulare beta-adrenergică, are acţiuni parasimpatomimetică şi histaminică. Ca reacţii adverse s-au semnalat tahicardie şi palpitaţii, dureri epigastrice, greaţă, vomă, diaree, frisoane. Tolazolina trebuie evitată în cardiopatiile ischemice şi la ulceroşi.

Se administrează oral, 25—100 mg de 4 ori/zi, fiind utilizată în boala Raynaud, sindromul postdegerătură, ateroscleroza obliterantă, trombangeita obliterantă. Injectată intraarterial sau intravenos, 25—75 mg, poate fi eficace în ocluzia arterială acută.

Fentolamina (*phentolamin, regitin*), alt derivat imidazolinic, este un blocant alfa-adrenergic mai activ ca tolazolina. Este folosită în bolile vasculospastice periferice. De asemenea este utilă pentru controlul şi prevenirea crizelor hipertensive în feocromocitom (pînă la intervenţia chirurgicală). Injectată intravenos la bolnavii cu feocromocitom, scade

în decurs de 2 minute presiunea arterială cu 35/25 mm Hg, antagonizînd acţiunea excesului de catecolamine circulante — acest test diagnostic are numai valoare orientativă. În perfuzie intravenoasă a fost recomandată în cazuri selecţionate de şoc, unde relaxarea vaselor spastice permite creşterea circulaţiei renale şi cutanate. Acest efect favorabil este însă obţinut pe seama redistribuirii sîngelui din miocard şi creier; de asemenea există riscul accentuării hipotensiunii. Infiltraţiile locale cu fentolamină pot preveni necroza în cazul injectării accidentale paravenoase de noradrenalină.

Reacţiile adverse şi contraindicaţiile fentolaminei sînt asemănătoare celor ale tolazolinei.

Fenoxibenzamina (*phenoxybenzamin hydrochlorid, dibenzyline*) este un compus beta-haloalkilaminic, care provoacă blocarea ireversibilă a receptorilor alfa-adrenergici (de care se leagă covalent). Produce vasodilataţie de lungă durată. Este folosită pentru diagnosticul şi tratamentul preoperator al feocromocitomului, pentru tratamentul unor cazuri de insuficienţă circulatorie acută de tip tonic şi în bolile vasculospastice periferice. Utilitatea este limitată de efectele nedorite frecvente: hipotensiune ortostatică durabilă, tahicardie, congestie nazală, sedare şi somnolenţă, mai rar greaţă şi vomă.

Dihidroergotoxina metansulfonat (*hydergin, redergin*) şi **dihidroergotamina metansulfonat,** derivaţi dihidrogenaţi ai unor alcaloizi din *secara cornută* (*ergot*), au efect vasodilatator prin acţiune blocantă alfa-adrenergică, inhibitoare simpatică centrală şi directă asupra musculaturii netede. Vasodilataţia interesează mai ales teritoriile cutanat, cerebral şi retinian. Efectul antihipertensiv este inconstant.

Hidergina, administrată oral în doză de 1,5 mg de 3 ori/zi, este recomandată în diferite boli vasculospastice periferice. S-au semnalat rezultate bune la bolnavi geriatrici, în sensul ameliorării unor simptome psihice şi fizice ale aterosclerozei cerebrale. O indicaţie particulară o constituie profilaxia migrenei, vasodilataţia cerebrală fiind utilă în faza prodromală a accesului, caracterizată prin vasoconstricţie.

9.2.2. VASODILATATOARELE STIMULANTE BETA-ADRENERGICE

Stimularea receptorilor beta-adrenergici provoacă *vasodilataţie* mai ales *în teritoriul musculaturii striate.* Substanţele din această grupă sînt utilizate pentru tratamentul afecţiunilor arteriale ocluzive cronice.

Bufenina (*buphenin hydrochlorid, nylidrin*) provoacă dilataţie arteriolară, dozele terapeutice scăzînd rezistenţa periferică cu circa 23%. Creşte circulaţia în muşchii striaţi, creier, retină şi teritoriul splanhnic (cu excepţia rinichiului). Mărirea forţei de contracţie a miocardului contribuie la îmbunătăţirea aprovizionării ţesuturilor cu sînge. Efectul este

Scanned with OKEN Scanner

prelungit. Stimularea inimii poate fi cauză de palpitaţii şi agravează cardiopatiile ischemice. Deoarece creşte secreţia gastrică, trebuie folosită cu grijă sau evitată la ulceroşi. Bufenina se administrează oral, subcutanat sau intramuscular, fiind indicată pentru combaterea claudicaţiei intermitente, în ateroscleroza obliterantă sau trombangeita obliterantă.

Izoxuprina (*isoxuprine hydrochlorid*) are proprietăţi şi indicaţii similare bufeninei. Provoacă relaxare uterină, efect pentru care a fost recomandată în dismenoree şi iminenţă de avort.

Bametanul (*bamethan sulfat, vasculat*) este alt stimulant beta-adrenergic folosit în ateroscleroza obliterantă. Are şi unele acţiuni de tip adrenolitic. Este contraindicat în cardiopatiile ischemice (stimulează inima).

9.2.3. VASODILATATOARELE PARASIMPATOMIMETICE

Substanţele parasimpatomimetice, stimulante ale receptorilor colinergici din periferie (muscarinici), dilată vasele, deprimă inima şi scad presiunea arterială. Spectrul larg al acţiunilor farmacologice limitează mult utilitatea terapeutică.

Metacolina (*methacolinium chlorid, mecholine*), compus înrudit cu acetilcolina, administrată oral, subcutanat sau prin iontoforeză, a fost folosită pentru tratamentul afecţiunilor vasculospastice ale extremităţilor. Reacţiile adverse sînt frecvente şi pot fi grave. S-au semnalat greaţă, vomă, hipotensiune excesivă, aritmii, bloc cardiac, dispnee.

9.2.4. VASODILATATOARELE PRIN ACŢIUNE DIRECTA

Papaverina^{+}, un alcaloid izochinolinic din opiu, provoacă vasodilataţie în teritoriile cerebral, pulmonar, coronarian şi în periferie, fiind mai activă atunci cînd vasele sînt spastice. Dozele mari deprimă conducerea atrioventriculară şi automatismul miocardic. Acţiunea antispastică, directă sau musculotropă, interesează şi alţi muşchi netezi decît cei vasculari, dar este slabă.

Papaverina, sub formă de clorhidrat, se administrează obişnuit oral, 60—100 mg la fiecare 6 ore. Injectată intravenos sau intraarterial, 30—60 mg, poate fi utilă în ocluzia arterială acută (prin tromboză sau embolie). Toxicitatea este mică, dar injectarea intravenoasă trebuie făcută cu prudenţă, deoarece există risc de hipotensiune, aritmii cardiace, deprimare respiratorie.

Ciclandelatul (*cyclandelate, cyclospasmol*) este un compus de sinteză cu proprietăţi vasodilatatoare asemănătoare papaverinei. Relaxează spasmul vaselor periferice, coronare şi cerebrale. Administrat oral, 100—300 mg de 4 ori/zi, este utilizat în diferite afecţiuni vasculospastice şi în arteriopatiile ocluzive cronice. Poate provoca congestia feţei, ameţeli, cefalee, sudoraţie, greaţă.

Scanned with OKEN Scanner

Acidul nicotinic (*acidum nicotinicum*), factor din grupa vitaminelor B, provoacă vasodilataţie în teritoriile cutanat, cerebral şi retinian, coronarian şi renal. După dozele terapeutice apare congestia pielii, mai ales în jumătatea superioară a corpului, uneori cu senzaţie de cald şi prurit; efectul durează circa 2 ore. Administrat oral în doze de 50—200 mg (după mese), acidul nicotinic este folosit limitat ca vasodilatator, în unele tipuri de boală Ménière, în afecţiuni vasculospastice periferice, în sindromul postdegerătură. Injectat intravenos sau intramuscular poate fi încercat în unele forme de migrenă sau cefalee rebelă. Senzaţia de congestie şi pruritul pot fi neplăcute; unii bolnavi prezintă ameţeli, chiar lipotimie.

Acidul nicotinic este utilizat şi ca hipolipemiant.

Nicotinoilalcoolul (*nicotinoylalcohol, ronicol*) are acţiune vasodilatatoare similară acidului nicotinic, dar mai slabă şi de mai lungă durată, fiind utilizat în afecţiunile vasculospastice periferice şi în arteriopatia cronică cu claudicaţie intermitentă. Este mai bine suportat ca acidul nicotinic. **Xantinolnicotinatul** (*complamin*) şi asociaţia **pentifilină-acid nicotinic** (*cosaldon*) acţionează mai ales prin acidul nicotinic. Efectul este blînd şi durabil. Sînt recomandate la bolnavii cu leziuni cerebrovasculare cronice, fiind în general bine suportate. **Metilnicotinatul** şi **benzilnicotinatul** (*revulsin*$^{+}$) sînt esteri ai acidului nicotinic folosiţi în aplicaţii pe piele (încorporaţi în unguente), pentru acţiunea vasodilatatoare şi revulsivă. Pot fi utili în caz de dureri traumatice articulare sau musculare, hematoame, furuncule, panariţii (în stadiu iniţial), acrocianoză, bronşite cronice, pleurezie (în faza de resorbţie).

Kalicreina (*kallicrein, kallidinogenaza, padutin*), o kininogenază izolată din pancreasul şi urina de mamifere, catalizează formarea *kalidinei*, plasmakinină cu proprietăţi vasodilatatoare, prin intermediul căreia acţionează. Creşte circulaţia în muşchi, creier şi miocard, are oarecare efect hipotensiv. Se injectează intramuscular, fiind indicată în boli vasculospastice şi arteriopatii cronice ocluzive. Eficacitatea este discutabilă. Poate provoca congestie, ameţeli, palpitaţii, rareori reacţii alergice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ABRAMSON D. I. — Drugs used in peripheral vascular diseases, *Amer. J. Cardiol.*, 1963, *12*, 203; BLOCK J. H., PIERCE C. H., LILLEHEI R. C. — Adrenergic blocking agents in the treatment of shock, *Ann. Rev. Med.*, 1966, *17*, 483; CARLIER J. — Encéphalopathie hypertensive: traitement, *Rev. Méd. Liège*, 1972, *27*, 245; COPP F.C. — Adrenergic neurone blocking drugs, în Advances in Drug Research, red. Harper N.J., Simmonds A. B., vol. I, Academic Press, Londra, 1964; DOBRESCU D. — Noi medicamente hipotensive. *Viaţa Med.*, 1962, 3, 161; GROSS F. (red.)— Antihypertensive Therapy, Springer, New York, 1966; HUNTER A. R., MILLAR R. A. (red.) — Symposium on adrenergic drugs and their antagonists. *Brit. J. Anaesth.*, 1966, *38*, 666; KOCH-

Scanned with OKEN Scanner

WESER J. — Individualization of antihypertensive therapy, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, *58*, 5, 1 027; KOPIN I. J. — False adrenergic transmitters, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1968, *8*, 377; NEGOIȚĂ C. I. — Medicația antihipertensivă în practica medicală, *Viața Med.*, 1972, *19*, 19, 903; PARDO E. G., VARGAS R., VIDRIO H. — Antihypertensive drug action, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1965, *5*, 77; PRICHARD B. N. C. — Propranolol as an antihypertensive agent, *Amer. Heart J.*, 1970, *79*, 128; SMIRK F.H. — Drug Therapy in Hypertension, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1961, *2*, 110; STROESCU V. — Pargilina clorhidrică, un nou medicament antihipertensiv, *Med. Internă (Buc.)*, 1966, *17*, 1 263; TEODORESCU P. — Profilaxia și tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale, *Med. Internă (Buc.)*, 1963, 5, 553; TRENDELENBURG U. — Pharmacology of autonomic ganglia, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1961, *1*, 219; VORBURGER C. — Hypertension artérielle, *Ars Medici*, 1973, *28*, 2, 245.

10. ANTIANEMICELE

În această grupă sînt cuprinse medicamentele capabile să corecteze anemiile prin deficit de factori hematopoietici.

10.1. FIERUL ȘI ALTE METALE

Fierul, administrat la bolnavi cu anemie feriprivă, produce o reacție reticulocitară, care este maximă după 5—10 zile de la începerea tratamentului. După 2 săptămîni de tratament valoarea hemoglobinei crește cu 1,5—4 g/100 ml (în funcție de doză), iar hematocritul cu 5—14 unități. Hemograma se normalizează în 6—8 săptămîni.

La persoanele normale absorbția intestinală a fierului este foarte mică — 1—2 mg/zi (rația alimentară zilnică conține 15—20 mg), datorită intervenției unor mecanisme limitative (bariera reprezentată de celulele mucoasei duodenojejunale, limitarea sistemelor transportoare). În caz de deficit de fier absorbția crește considerabil — dacă se administrează 300 mg fier feros zilnic, în primele zile se absoarbe circa 20% din doză, adică 60 mg fier, apoi absorbția scade, ajungînd la o proporție de 6% după o lună de tratament. Proporția absorbită este mai

Scanned with OKEN Scanner

mare cînd administrarea se face pe stomacul gol, decît pe mîncate. Mediul gastric acid şi acidul ascorbic favorizează absorbţia; adaosul de acid succinic poate creşte absorbţia pînă la 30%. Proporţia absorbită diferă cu compusul de fier şi cu forma farmaceutică. În general, compuşii cu fier bivalent se absorb mai bine. În sînge, fierul este transportat de o beta$_1$-globulină (transferina). În caz de anemie feriprivă, fierul medicamentos este folosit în primul rînd pentru formarea hemoglobinei — creşterea maximă posibilă a hemoglobinei este de 0,2—0,3 g/100 ml zilnic. Pentru fiecare gram de hemoglobină lipsă sînt necesare 150 mg fier. După refacerea cantităţii fiziologice de hemoglobină sînt completate lent depozitele, pentru refacerea cărora sînt necesare încă 400 mg — 1 g fier.

În cazul injectării intravenoase de complexe coloidale de fier, acestea ajung în sînge ca atare, crescînd mult sideremia. Concentraţia sanguină scade apoi exponenţial, complexul acumulîndu-se în splină şi ficat, care desfac fierul; acesta trece treptat în sînge, unde este transportat legat de transferină, servind în continuare la eritropoieză. Preparatele injectabile intramuscular se absorb relativ lent; în rest cinetica este aceeaşi ca pentru injectarea intravenoasă.

Ca efecte nedorite, ingestia compuşilor de fier poate provoca fenomene de iritaţie, cu greaţă, dureri epigastrice, diaree, care sînt frecvente mai ales pentru dozele mari (peste 150 mg fier/zi). Uneori survine constipaţie, datorită fixării hidrogenului sulfurat (stimulent fiziologic al peristaltismului intestinal); prezenţa sulfurii de fier explică culoarea brună a scaunului.

Fenomenele adverse sînt frecvente şi uneori grave, în condiţiile administrării parenterale. Pot apare congestia feţei şi cefalee (mai ales după injectarea intravenoasă rapidă), greaţă, vomă, sudoraţie, febră, dureri generalizate, artralgii tardive, poliadenopatie; reacţiile anafilactice sînt rare (s-au semnalat însă un număr mic de cazuri letale). Injecţia intramusculară este deseori dureroasă, uneori însoţită de limfadenită regională, pielea se poate colora în brun (injectarea trebuie făcută profund, cu deplasarea pielii). Injecţia intravenoasă poate fi cauză de flebită locală.

Intoxicaţia acută cu fier poate surveni accidental, mai ales la copiii care au ingerat cantităţi mari de sulfat feros. Simptomele sînt consecinţa iritaţiei intense a mucoasei gastrointestinale şi a acţiunii toxice a fierului, care pătrunde în organism prin mucoasa lezată. În primele ore apar fenomene de gastroenterită acută cu vomă, diaree sanguinolentă, şoc, dispnee, letargie. În următoarele ore se observă o ameliorare, dar în cazurile grave se dezvoltă, în continuare, leziuni hepatice, acidoză metabolică şi comă. Tratamentul, pe lîngă măsurile obişnuite, se face

Scanned with OKEN Scanner

cu *desferioxamină* (*desferal*), un acid polihidroxamic produs de unele microorganisme, capabil să cheleze specific fierul, formînd un complex solubil şi netoxic. Chelatorul se administrează oral, pentru a împiedica absorbţia fierului, şi intramuscular sau intravenos, în scopul detoxificării şi creşterii eliminării sale renale. În lipsa desferioxaminei se poate folosi sodiu-calciu-edetatul, un chelator mai puţin electiv.

Pentru *administrarea orală* se folosesc *preparate anorganice* sau *organice de fier*. Sînt recomandaţi *compuşii cu fier bivalent*, deoarece ionii feroşi sînt mai puţin iritanţi decît cei ferici şi se absorb bine din duoden. Dintre preparatele anorganice sînt folosite pentru administrarea orală *fierul redus* (*fier metalic*), *sulfatul feros*, *clorura feroasă* şi *carbonatul feros*, iar dintre cei organici *succinatul feros*, *lactatul feros*, *fumaratul feros*, *glutamatul feros*, *gluconatul feros*, *citratul feros* şi *tartratul feros*. Se consideră obişnuit că preparatele anorganice furnizează o cantitate mai mare de fier absorbabil, în timp ce cele organice sînt practic lipsite de acţiune iritantă. Studii făcute cu fier radioactiv au arătat o absorbţie digestivă bună în cazul sulfatului feros şi o absorbţie variabilă pentru diferiţii compuşi organici. În cazul administrării de doze cu acelaşi conţinut în fier, nu au putut fi dovedit diferenţe semnificative privind eficacitatea terapeutică şi efectele nedorite, comparativ pentru sulfatul feros şi unii compuşi organici ai fierului. Este probabil că toleranţa digestivă mai bună a preparatelor organice se datoreşte, în parte, dozelor mai mici folosite.

Dozarea preparatelor orale de fier trebuie să ţină seama de parametrii farmacocinetici şi de toleranţa digestivă. Bolnavii cu anemie feriprivă pot utiliza cel mult 50 mg fier pe zi. Pentru a aduce această cantitate în organism este necesară administrarea a 250 mg fier (considerînd că absorbţia se face în proporţie de 20%), cantitate care obişnuit este greu suportată digestiv. Deoarece timpul nu reprezintă de obicei un element critic, se folosesc, în majoritatea situaţiilor, doze mai mici — 75 mg fier zilnic — care asigură creşteri moderate ale hemoglobinemiei (circa 2 g/100 ml în 3 săptămîni). Doza se împarte în 3—4 prize, pe stomacul gol sau după mese (în caz că apar fenomene de iritaţie gastrointestinală). Atunci cînd este necesar un răspuns mai rapid (de exemplu pentru a permite o intervenţie chirurgicală, la valori foarte joase ale hemoglobinei sau în anemia de la sfîrşitul sarcinii), se recomandă doze mari — 200 mg fier/zi sau mai mult — dar toleranţa digestivă este frecventă. Tratamentul cu fier se continuă pînă la realizarea valorii normale a hemoglobinei, fierul alimentar fiind în continuare suficient pentru a completa depozitele. Dacă bolnavul pierde mereu sînge sau există nevoi crescute de fier, tratamentul trebuie administrat timp îndelungat (sub controlul hemoglobinemiei), pentru a asi-

Scanned with OKEN Scanner

gura atît o hematopoieză normală cît şi rezerva de fier. Pentru profilaxia deficitului de fier se recomandă doze mici — 30 mg de fier/zi.

Sulfatul feros este folosit terapeutic pe scară largă; conţine fier 20%. Doza obişnuită este de 100—300 mg, de 3—4 ori/zi (după mese).

Glutamatul feros (*glubifer*+) este suportat mai bine digestiv; conţine aproximativ 20% fier. Doza obişnuită este de 100 mg, de 3—4 ori/zi.

Preparatele parenterale de fier constau în complexe coloidale neionizabile (nu precipită proteinele), injectabile intramuscular sau intravenos. Sînt indicate în situaţii de excepţie: insuficienta absorbţie a fierului administrat oral, sîngerări abundente continue sau intermitente, în care pierderea de fier nu poate fi compensată prin aportul digestiv, imposibilitatea administrării preparatelor orale din cauza intoleranţei sau din alte motive, necesitatea de a crea depozite de fier. Se injectează 50—200 mg, zilnic sau la 2 zile. Doza totală se calculează în funcţie de deficitul de hemoglobină — o formulă comodă este următoarea: deficitul de hemoglobină în g/100 ml × 255 = doza totală în mg fier (cuprinzînd cantitatea necesară normalizării hemoglobinei şi refacerii depozitelor). Depăşirea dozei pentru o dată poate provoca reacţii adverse grave, iar depăşirea dozei totale provoacă hemosideroză.

Fier-dextrinul (*fier polimaltozat*+, *astrafer, dextriferron, ferrum Hausmann*) este un complex de hidroxid feric cu dextrină parţial hidrolizată. Unele preparate se injectează intramuscular, altele intravenos. Preparatul românesc — fier polimaltozat — conţine 50 mg fier/ml; se injectează intramuscular, prima zi 50 mg, apoi cîte 100 mg zilnic sau o dată la 2 zile.

Fier-dextranul (*imferon*), un complex de hidroxid feric cu dextrani cu moleculă mică, conţine 50 mg fier/ml. Se injectează intramuscular 1—5 ml; se poate injecta şi intravenos.

Fier-sorbitolul (*jectofer*) este un complex de fier feric cu sorbitol şi acid citric. Conţine 50 mg fier/ml. Se injectează intramuscular, 50—100 mg zilnic sau la 2 zile. Se absoarbe relativ repede de la locul injectării.

Fierul este folosit pentru corectarea sau profilaxia anemiilor feriprive. Principala indicaţie o constituie anemia posthemoragică. Cantităţi suplimentare sînt necesare în caz de menometroragii, în ultimele luni de sarcină, la copii în primul an de viaţă, mai ales la prematuri în creştere rapidă (cînd laptele nu furnizează o cantitate suficientă de fier) şi la bolnavii cu gastrectomie subtotală.

Cobaltul este un oligoelement care stimulează hematopoieza. Folosirea sa este justificată în cazuri rare de anemii refractare la alte tratamente, mai ales în anemiile secundare infecţiilor.

Scanned with OKEN Scanner

10.2. CIANOCOBALAMINA ŞI ACIDUL FOLIC

Cianocobalamina (*cyancobalamin, vitamină* B_{12}^{+}), factor vitaminic din complexul B, are structura asemănătoare hemoglobinei, fiind formată dintr-un macroinel porfirinic, centrat pe un atom de cobalt, de care este legată o grupare de tip adenozinic şi o grupare cian. Aportul alimentar zilnic este de aproximativ 5 mcg, iar necesitatea de 1—2 mcg. În stomac, vitamina se leagă de o glicoproteină secretată de mucoasă — *factorul intrinsec* —, formînd un complex care nu poate fi utilizat de flora intestinală şi se absoarbe prin intervenţia unui mecanism transportor specific. În sînge, cianocobalamina este transportată de o globulină, fiind depozitată mai ales în ficat, unde se acumulează în cantităţi mari, de 2—5 mg (suficiente pentru nevoi timp de circa 3 ani).

Anemia pernicioasă, sau boala Biermer, se datoreşte insuficienţei secretorii de factor intrinsec, care face imposibilă absorbţia vitaminei. Injectarea de cianocobalamină corectează specific tulburările carenţiale. Starea generală se ameliorează din primele ore ale tratamentului şi astenia dispare; megaloblastoza medulară este corectată în 2—3 zile, creşte considerabil numărul reticulocitelor, cu un maximum după 7—9 zile de tratament — criza reticulocitară —, se măreşte progresiv numărul hematiilor şi cantitatea de hemoglobină, care ajung la valori normale după 4—8 săptămîni. Fenomenele de nevrită periferică sînt de obicei influenţate favorabil; degenerarea combinată subacută a măduvei spinării poate fi oprită, dar ameliorarea survine lent şi este posibilă numai în fazele incipiente. Leziunea mucoasei digestive se pot vindeca, cu excepţia gastritei atrofice (care este cauza şi nu efectul carenţei).

În boala Biermer există un deficit de ADN, care duce la anomalii cromozomiale în precursorii eritroizi megaloblastici. Adăugarea vitaminei la măduva de anemie pernicioasă, *in vitro*, readuce la normal raportul ADN/ARN, crescînd cantitatea de ADN. Se pare că cianocobalamina intervine în procesul de reducere al ribozonucleotizilor în formele dezoxi corespunzătoare (care intră în structura ADN); de asemenea intervine în formarea tetrahidrofolatului. În plus este corectat metabolismul defectuos al propionatului, care ar sta la baza tulburărilor neurologice carenţiale.

Cianocobalamina, administrată oral în anemia pernicioasă, nu se absoarbe din cauza lipsei de factor intrinsec. Asocierea cu preparate de mucoasă gastrică uşurează absorbţia, dar bolnavii dezvoltă repede toleranţă. De aceea injectarea vitaminei este obligatorie. Ajunsă în organism, se depozitează în parte la nivelul ficatului, pentru timp îndelungat. Excreţia urinară variază în funcţie de doză: 7% cînd se injectează 50 mcg, 60% pentru 1 mg.

Preparatul folosit terapeutic se obţine ca produs secundar din culturile de *Streptomyces griseus*. În anemia pernicioasă se recomandă un

Scanned with OKEN Scanner

tratament de atac cu 30—100 mcg injectate intramuscular, zilnic în prima săptămînă, o dată la 2 zile în a doua săptămînă, o dată pe săptămînă în următoarele 4 săptămîni; doza de întreţinere obişnuită este de 60—100 mcg injectate o dată pe lună. Este necesară individualizarea, atît pentru cantitatea injectată o dată cît şi pentru intervalul între injecţii.

Principala indicaţie este *anemia pernicioasă,* unde eficacitatea are şi valoare diagnostică. De asemenea poate fi utilă la bolnavii cu gastrectomie, ileită regională sau rezecţie de ileon, care pot dezvolta cu timpul fenomene carenţiale. O indicaţie particulară o constituie nevrita retrobulbară prin intoxicaţie nicotinică (ambliopatia tabagică).

Hidroxocobalamina (*aquacobalamin*) este un analog al cianocobalaminei care se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice, menţinînd concentraţii sanguine mari, timp îndelungat şi eliminîndu-se renal în proporţii relativ mici.

Acidul folic^{+}, sau *acidul pteroilmonoglutamic,* se găseşte în natură sub formă de complecşi poliglutamici. În organism ajunge prin alimente, aportul zilnic fiind de 50 mcg—2 mg iar necesitatea de aproximativ 50 mcg. Este desfăcut din conjugaţii poliglutamici prin intervenţia unor conjugaze din intestin. Se absoarbe printr-un mecanism transportor activ, dar prezenţa de cantităţi mari face posibilă şi difuziunea. Depozitele tisulare sînt suficiente pentru 1—3 luni.

Deficitul de acid folic poate fi datorit carenţei alimentare, care survine rareori (la alcoolici, la bătrîni), necesităţii crescute din timpul sarcinii (mai ales în ultimul trimestru, în condiţiile unei alimentaţii necorespunzătoare), sau malabsorbţiei (boală celiacă, steatoree idiopatică, sprue tropicală, ileite regionale, rezecţie chirurgicală extensivă a intestinului etc.). Anemia megaloblastică care rezultă poate fi corectată specific prin acidul folic. Acesta influenţează favorabil şi anemia megaloblastică a bolii Biermer, dar nu tulburările neurologice, care evoluează în continuare; de aceea, în caz de dubiu, proba terapeutică trebuie făcută iniţial cu cianocobalamină.

Acidul folic îşi exercită funcţiile metabolice după transformarea în organism, sub acţiunea folatreductazei, în *acid tetrahidrofolic.* Acesta acţionează transferul de grupări metil sau formil; un intermediar formil activ este *leucovorina* sau *acidul folinic.* Transferul grupărilor de 1 carbon asigură formarea acidului timidilic (care intră în constituţia ADN) şi a purinelor, ca şi interconversiunea diferiţilor aminoacizi. Corectarea anemiei megaloblastice s-ar datora intervenţiei în metabolismul nucleoproteinelor.

Acidul folic se administrează obişnuit oral, doza de atac fiind de 5—10 mg/zi, iar cea de întreţinere de 1—2 mg/zi. Este indicat în *anemiile megaloblastice prin deficit de acid folic.* În cazul intoxicaţiei cu

Scanned with OKEN Scanner

antileucemice-antifolice (metotrexat), care inhibă folatreductaza, se recomandă leucovorina.

Extractele hepatice (*neohepar*+, *rovitrat*+), obţinute din ficatul de mamifere, conţin cantităţi mici de cianocobalamină. Reacţiile alergice sau histaminice sînt relativ frecvente. Injecţiile intramusculare pot fi dureroase, iar injecţiile intravenoase sînt periculoase (în cazul preparatelor parţial purificate).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BEUTIER E. — Iron preparations, *Blood*, 1969, *15*, 38; BLACK M. — Clinical pharmacology of trace metals and iron, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1960, *1*, 6, 748; BOTHWELL T. H., FINCH C. A. (red.) — Iron metabolism, Little Brown, Boston, 1962; CASTLE W. B. — Treatment of pernicious anemia, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1966, *7*, 147; *Hallberg L., Harwerth H — G., Vannotti A.* (red.) — Iron Deficiency, Academic Press, London 1970; HEIBERT V. — Folic acid, *Ann. Rev. Med.*, 1965, *16*, 359; POPESCU E. A., MLADINESCU B. — Desferioxamina, *Viaţa Med.*, 1964, 9, 637; SILBER R., MOLDOW C. F. — The biochemistry of B_{12} — mediated reactions in man, *Amer. J. Med.*, 1970, *48*, 549.

11. HEMOSTATICELE ŞI ANTITROMBOTICELE

11.1. HEMOSTATICELE

Hemostaticele sînt medicamente capabile să oprească sîngerarea, acţionînd asupra vaselor sau asupra procesului coagulării.

11.1.1. HEMOSTATICELE PRIN ACŢIUNE VASCULARĂ

Adrenalina+, aplicată în soluţie de 0,02—1‰, provoacă vasoconstricţie locală şi poate opri hemoragiile de suprafaţă. Efectul se menţine 1/2—2 ore.

Adrenocromul, un produs de oxidare a adrenalinei, are proprietăţi hemostatice, diminuînd timpul de sîngerare. Acţiunea s-ar datora predo-

minant creşterii rezistenţei capilare. Eficacitatea clinică reală este discutabilă. Se foloseşte sub forma derivatului semicarbazonic — *adrenostazin*$^{+}$ (*adrenoxyl*) — mai stabil şi lipsit de toxicitate. Se administrează oral, în injecţii intramusculare sau în perfuzie intravenoasă, fiind recomandat preoperator, pentru profilaxia, şi postoperator, pentru tratamentul sîngerărilor capilare.

11.1.2. SUBSTANŢELE PROCOAGULANTE

O serie de medicamente favorizează diferitele etape ale procesului coagulării. Unele se folosesc pe cale generală, altele se utilizează în aplicare locală, în scopul opririi hemoragiilor.

a) **Procoagulantele sistemice** acţionează fie prin *aportul sau formarea de factori ai coagulării*, deficitari în hemoragiile din cadrul diferitelor tipuri de coagulopatii, fie prin *inhibarea unor factori anticoagulanţi* care, în exces, sînt cauză de hemoragii. Utilitatea în hemoragiile medicale sau chirurgicale prin ruptura vaselor mici este în general limitată.

Vitaminele K sînt compuşi naturali sau analogi de sinteză, derivaţi de 1,4-naftochinonă. Sursele pentru organism sînt alimentaţia şi mai ales sinteza de către flora intestinală. Carenţa, care poate apare rapid (depozitele sînt mici), se datoreşte prezenţei unei flore intestinale anormale (la nou-născut şi mai rar ca urmare a tratamentului oral intensiv cu antibiotice cu spectru larg), unor sindroame de malabsorbţie, rezecţiei întinse a intestinului, icterului mecanic (vitamina liposolubilă nu se absoarbe în absenţa sărurilor biliare), intoxicaţiei cu substanţe antivitaminice (anticoagulante cumarinice, mai rar salicilaţi); bolnavii hepatici nu pot utiliza corespunzător vitamina. Deficitul se manifestă prin stări hemoragice cu hipoprotrombinemie, care sînt corectate specific prin preparatele de vitamină K. Acţiunea antihemoragică se explică prin *favorizarea sintezei hepatice de protrombină* şi alţi factori ai coagulării (factorii VII, IX şi X). Mecanismul intim de acţiune nu este precizat — vitamina funcţionează în calitate de coenzimă pentru sinteza proteinelor coagulării sau intervine în controlul genetic al acestei sinteze (se cuplează cu un supresor, pe care îl inactivează).

Ca efecte toxice, vitaminele K de sinteză pot provoca hiperbilirubinemie la nou-născuţi, mai ales la prematuri, favorizînd apariţia icterului nuclear. Acest efect se datoreşte pe de o parte creşterii concentraţiei bilirubinei libere în sînge, prin deplasarea de pe proteinele plasmatice de către vitamină, pe de alta accentuării insuficienţei procesului de glucuronoconjugare hepatică a pigmentului biliar. La bolnavii cu deficit genetic de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, vitaminele K de sinteză pot declanşa hemoliza. La hepatici, dozele excesive agravează uneori starea ficatului şi pot accentua hipoprotrombinemia. Fitomenadiona (vita-

Scanned with OKEN Scanner

mina K_1) este mai puţin toxică decît analogii de sinteză. Injectarea sa intravenoasă trebuie făcută însă cu prudenţă, deoarece poate fi cauză de colaps.

Fitomenadiona$^+$ (*phytomenadion*), vitamină K naturală, are acţiune relativ rapidă — se instalează în 3—5 ore. În urgenţe se foloseşte în soluţie miscibilă cu apa, care se injectează lent intravenos; doza recomandată este de 5—40 mg/zi. Se poate administra şi intramuscular sau subcutanat, 2,5—10 mg, sau oral, 10—20 mg/zi (în icterul obstructiv doza orală se asociază cu săruri biliare).

Menadiona natriu bisulfit (*menadion natrium bisulfit, vitamină* K_3^+) **şi menadiolul natriu difosfat** (*synkavit*), vitamine K de sinteză, sînt hidrosolubile, putînd fi absorbite din intestin şi în absenţa sărurilor biliare. Efectul se instalează lent — în 24 de ore — şi este de lungă durată, menţinîndu-se cîteva zile. Se administrează oral, 5—20 mg, sau intramuscular, 4—10 mg/zi.

Vitaminele K sînt utile în *stările hemoragice prin hipoprotrombinemie.* În intoxicaţia cu anticoagulante cumarinice sau indandionice este indicată mai ales fitomenadiona, în injecţii intravenoase; dacă situaţia nu este gravă se recomandă doze mici repetate, injectate intramuscular sau administrate oral (sub controlul timpului de protrombină). Pentru prevenirea hipoprotrombinemiei nou-născutului se administrează fitomenadionă mamei (cîteva ore înainte de naştere) sau copilului; se pot folosi şi analogi de sinteză, dar aceştia trebuie dozaţi cu grijă. La hepaticii cu hipoprotrombinemie, vitaminele K sînt obişnuit puţin eficace (nu pot fi utilizate de către ficat); se recomandă totuşi folosirea lor cîteva zile înainte şi după intervenţiile chirurgicale.

Extractele tisulare — clauden, manetol, coagulen — acţionează prin conţinutul lor în tromboplastină. Au fost recomandate, în administrarea parenterală, pentru tratamentul hemoragiilor, dar eficacitatea este îndoielnică. Singura indicaţie raţională sînt hemoragiile la bolnavii cu trombocitopenie.

Fibrinogenul purificat, obţinut din plasma umană, administrat în doză de 2 g, în perfuzie intravenoasă, este util în stările hemoragice prin hipofibrinogenemie. Trebuie rezervat pentru situaţiile grave, deoarece poate transmite virusul hepatitei epidemice.

Venostatul$^+$ (*reptilase*) acţionează ca hemostatic general (injectat subcutanat sau intravenos) şi local, datorită hemocoagulazei pe care o conţine. Această enzimă, obţinută din veninul unei vipere, activează transformarea fibrinogenului în fibrină. Este indicat în hemoragiile prin ruptură de vase mici.

Etamsilatul (*ethamsylate, dicynone*) este un hemostatic sistemic util pentru controlul hemoragiilor chirurgicale sau medicale (hematemeză,

Scanned with OKEN Scanner

hematurie) prin ruptură de vase mici. Mecanismul de acţiune nu este precizat. Se administrează oral, intramuscular sau intravenos.

Protaminsulfatul, o polipeptidă din sperma de peşte, este o *substanţă antiheparinică*. Efectul maximal a 10 000 u heparină este antagonizat de 100—125 mg protamină; acţiunea se instalează în 30—60 de secunde de la injectarea intravenoasă. Dozele prea mari pot avea efect anticoagulant. Reacţiile adverse sînt rare: bradicardie, hipotensiune, dispnee.

Protaminsulfatul se injectează intravenos, în doză iniţială de 50—75 mg, apoi în continuare în perfuzie. Este indicat pentru tratamentul hemoragiilor grave apărute sub tratament heparinic, ca şi pentru împiedicarea efectului anticoagulant al heparinei, imediat înaintea intervenţiilor chirurgicale sau în cazul operaţiilor care folosesc circulaţia extracorporală.

Acidul aminocaproic (*acid epsilonaminocaproic*$^+$) este activ în hemoragiile prin hiperfibrinoliză — asociate traumatismelor grave, intervenţiilor chirurgicale majore, complicaţiilor obstetricale, cancerului, leucemiei, cirozei hepatice. Efectul se datoreşte inhibării activatorilor plasminogenului, respectiv *împiedicării formării plasminei.* Se introduce în perfuzie intravenoasă, 1—1,5 g/oră, sau injectat lent intravenos — iniţial 5 g, apoi cîte 1 g la fiecare oră (fără a depăşi 30 g/zi); în cazurile mai uşoare se poate administra oral, 4—8 g/zi (fracţionat). Deoarece se elimină prin urină, inhibînd urokinaza, un activator al plasminogenului, este util în hematuria severă după prostatectomie sau intervenţii pe tractul urinar. Dozele necesare în acest caz sînt de 5—8 g/zi. Poate fi folosit şi în aplicaţii locale, după extracţiile dentare la hemofilici.

Acidul aminocaproic trebuie folosit în doze mici la bolnavii cu insuficienţă renală şi contraindicat cînd aceasta este severă.

Acidul tranexamic are acţiuni similare acidului aminocaproic, dar este mai activ şi mai puţin toxic.

Aprotinina (*trasylol*$^+$), o polipeptidă din plămînul de bovine, *inhibă* o serie de *enzime fibrinolitice şi proteolitice* (plasmina şi activatorii plasminogenului, kalidinogenaza, tripsina, chimotripsina). Se dozează în unităţi (de inactivare a kalidinogenazei). Este indicată în hemoragiile prin hiperfibrinoliză — iniţial intravenos lent 500 000 u, apoi în perfuzie 50 000 u/oră, pînă la oprirea durabilă a sîngerării. Este recomandată şi în pancreatita acută hemoragică, dar eficacitatea este discutabilă. Poate fi, rareori, cauză de reacţii alergice.

b) **Procoagulantele** locale sînt folosite exclusiv în aplicare directă pe suprafeţele sîngerînde.

Trombina umană$^+$, dizolvată extemporaneu şi aplicată local (eventual în asociaţie cu fibrinogenul sau cu buretele de fibrină), poate opri hemoragiile capilare sau prin ruptură de vase mici. Este utilă în epistaxis, hematemeză (trebuie prealabil neutralizată aciditatea gastrică), diferite

Scanned with OKEN Scanner

hemoragii chirurgicale (după amigdalectomie, prostatectomie etc.). Riscul transmiterii hepatitei epidemice este mic. Injectarea intravenoasă este strict interzisă, deoarece provoacă tromboză intravasculară masivă şi moarte în cîteva minute.

Bureţii de fibrină$^{+}$ îmbibaţi în soluţie de trombină şi aplicaţi pe suprafeţe sîngerînde, favorizează coagularea sîngelui. Pot fi lăsaţi în plagă cînd se face sutura, deoarece se absorb.

Bureţii de gelatină (*gelaspon*) favorizează de asemenea coagularea locală. Se aplică fie uscaţi, fie îmbibaţi în soluţie de trombină sau de antibiotic. Pot fi lăsaţi în plagă (absorbţia este de obicei completă după 6 săptămîni).

Celuloza oxidată, aplicată pe suprafeţe sîngerînde sub formă de tifon sau vată, se umflă, formînd o masă gelatinoasă împreună cu sîngele coagulat (acidul polianhidroglucuronic din compoziţia sa formează săruri cu hemoglobina). Poate fi lăsată pe loc, dar cînd cantitatea este mare absorbţia durează mult — peste 6 săptămîni. Inactivează trombina (pentru asociere este necesară alcalinizarea celulozei oxidate cu soluţie de bicarbonat) şi penicilina (nu se asociază).

11.2. ANTITROMBOTICELE

Această grupă cuprinde substanţe care împiedică formarea trombusului şi a cheagului de sînge sau favorizează liza cheagului, fiind utile în diferite afecţiuni tromboembolice.

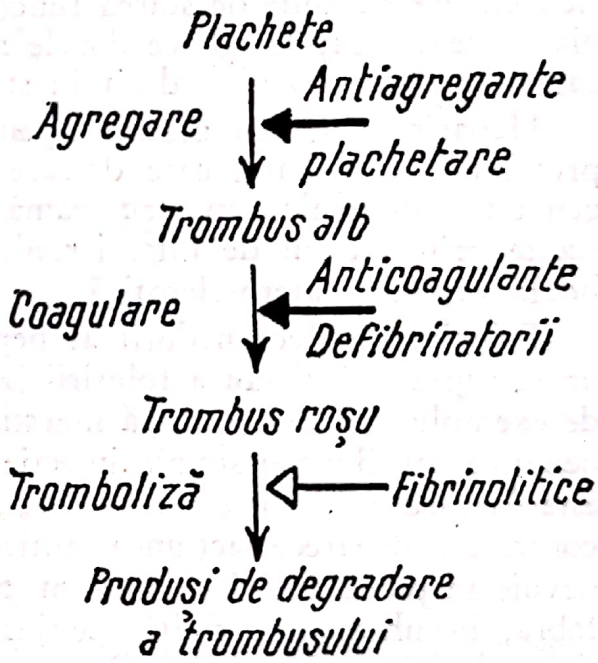


Fig. 41. Formarea trombusului şi locul de acţiune a diferitelor tipuri de substanţe antitrombotice.

11.2.1. ANTICOAGULANTELE

Medicamentele denumite anticoagulante sînt capabile să împiedice coagularea sîngelui, acţionînd asupra diferiţilor factori ai coagulării. Ele sînt *folosite pe cale sistemică* în scopul opririi formării de trombuşi voluminoşi, semnificativi clinic, fiind predominant agenţi profilactici, care micşorează pericolul obstrucţiei vasculare extensive şi al emboliilor. Unele anticoagulante sînt *utilizate* numai *in vitro,* pentru a face sîngele incoagulabil.

a) **Heparina** este un polizaharid aminat şi sulfatat. Se găseşte în multe ţesuturi animale, depozitată mai ales în granulele mastocitelor.

Scanned with OKEN Scanner

Injectarea intravenoasă de heparină, în doze eficace, face sîngele incoagulabil (cu testele obişnuite) pentru o perioadă de 15 minute sau mai mult, apoi coagulabilitatea revine treptat, ajungînd aproape normală după 4—8 ore (în funcţie de doză). Formarea trombuşilor este împiedicată la valori ale timpului de coagulare de $1^1/_2$—$2^1/_2$ mai mari decît cele normale. Heparina este activă şi *in vitro* — sîngele recoltat pe heparină nu se coagulează.

Acţiunea anticoagulantă se exercită *nemijlocit* asupra factorilor coagulării din sînge şi are un *spectru larg* — fiind interferate formarea tromboplastinei, transformarea protrombinei în trombină şi acţiunea trombinei de transformare a fibrinogenului în fibrină. Sarcinile electronegative numeroase ale moleculei de heparină (reprezentate de radicalii sulfat) sînt importante pentru acţiune. În principal, heparina *neutralizează factorul Xa* (care catalizează transformarea protrombinei în trombină) şi *trombina;* acţiunea este indirectă, datorîndu-se facilitării funcţiei unei proteine inhibitoare, *cofactorul heparinic* (denumit şi antitrombina III sau inhibitorul factorului X activat) — 1 mcg cofactor heparinic poate împiedica formarea a circa 1 500 unităţi trombină. Cantitatea de heparină eficace depinde de starea funcţională a sistemului formator de trombină; aceasta explică de ce dozele necesare de heparină sînt mai mari în caz de tromboză activă decît în stările pretrombotice.

Heparina clarifică plasma lipemică, ca urmare a activării unei lipoproteinlipaze tisulare, care desface kilomicronii. Utilitatea ca antiaterogen este îndoielnică, mai cu seamă că hiperlipidemiile de tip I (caracterizate prin excesul de kilomicroni) nu sînt legate de un risc crescut de boală vasculară aterosclerotică.

Principalul efect nedorit al heparinei este *hemoragia,* care apare în urma supradozării sau a folosirii la bolnavii cu tendinţă la hemoragii — de exemplu la ulceroşi, după ingestia de aspirină, la renali, în insuficienţă hepatică sau după o simplă injecţie intramusculară. Incidenţa sîngerărilor este în medie de 15% (1,5—30%). Hemoragiile sînt în general uşor de controlat, deoarece acţiunea anticoagulantă este de scurtă durată; la nevoie se poate folosi ca antidot *protamina.* Reacţiile alergice sînt rare: febră, bronhospasm, rinită, conjunctivită, urticarie, chiar şoc anafilactic. Administrarea prelungită poate fi cauză de diaree; uneori poate apare o alopecie trecătoare.

Heparina este inactivată în tubul digestiv, fiind practic ineficace în administrare orală. Introdusă parenteral este degradată mai ales în ficat, de către sistemul reticuloendotelial; timpul de înjumătăţire al efectului anticoagulant în sînge este în medie de 36,8 minute, pentru doza de 0,6 u/ml şi de 22,7 minute, pentru doza de 0,3 u/ml. În cazul injectării de doze excesive, parte din heparină se elimină prin urină ca atare.

Scanned with OKEN Scanner

Preparatele folosite ca medicament se obţin din plămînul de bovine şi conţin amestecuri de polizaharide aminate, care se deosebesc prin numărul grupărilor sulfat. Dozarea se face în unităţi, diferitele preparate conţinînd 120—150 u/mg. Preparatul românesc — heparină+ — conţine 5 000 u, respectiv 38,5 mg, la o fiolă de 1 ml.

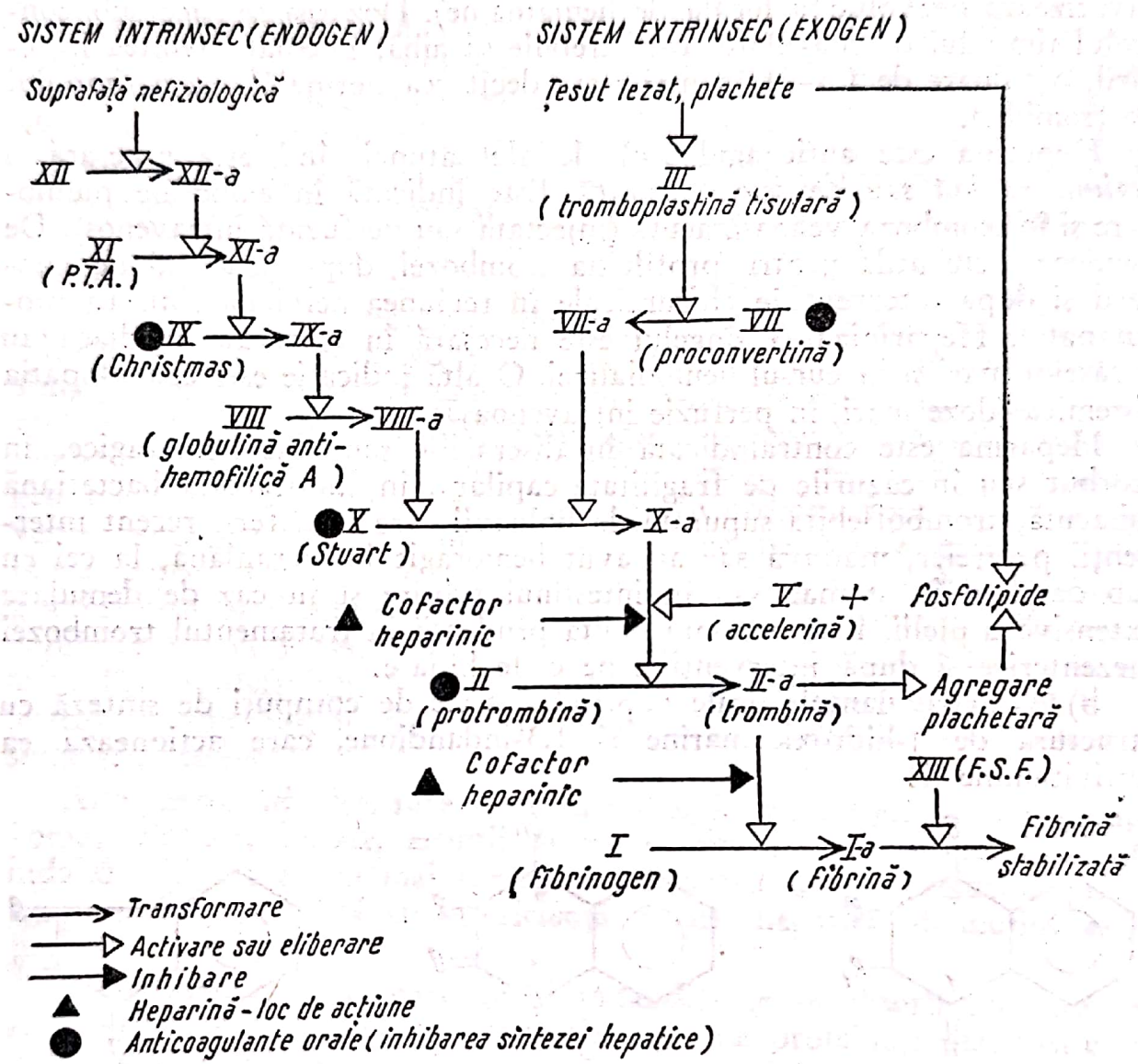


Fig. 42. **Etapele coagulării sîngelui şi locul de acţiune a heparinei şi anticoagulantelor orale.**

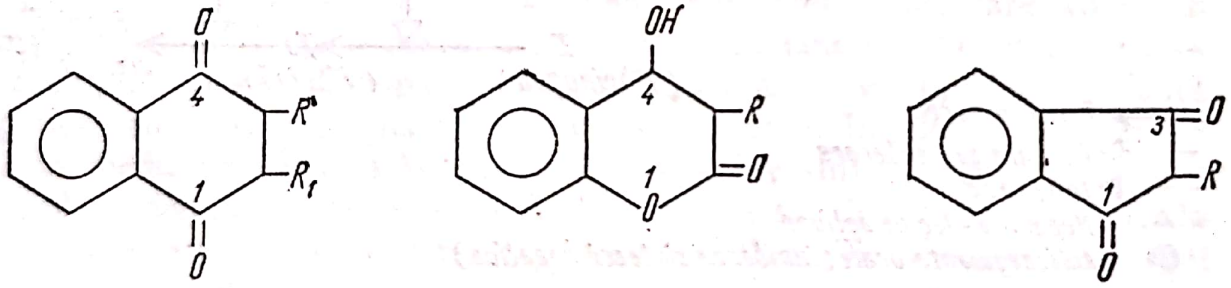
Heparina se administrează în injecţii intravenoase, în perfuzii intravenoase sau subcutanat. Pentru injectarea intravenoasă se recomandă 5 000 u la 4 ore, 7 500 u la 6 ore sau 10 000 u la 8 ore (soluţia trebuie să conţină cel mult 1 000 u/ml). După dozele mari, sîngele rămîne incoagulabil timp mai îndelungat, de aceea schemele folosind doze mari la intervale lungi trebuie evitate dacă există pericol de hemoragie. Pen-

tru perfuzia intravenoasă se injectează inițial 4—5 000 u, apoi se perfuzează continuu cîte 10 000 u pe perioade de 8 ore; acest mod de administrare permite un control mai riguros al dozării. Heparina se poate injecta și subcutanat, 12 500—20 000 u la fiecare 12 ore (se folosesc soluții concentrate — 20 000 u/ml — deoarece cantitatea mare de lichid favorizează dezvoltarea locală de hematoame). Dozarea se face sub controlul timpului de coagulare (care trebuie să aibă, imediat înaintea injectării, o valoare de 1,5—1,75 mai mare decît cea normală) sau a timpului de trombină.

Heparina este anticoagulantul de ales atunci cînd este necesară o *acțiune rapidă sau de scurtă durată.* Este indicată în emboliile pulmonare și în tromboza venoasă acută (injectată sau perfuzată intravenos). De asemenea este utilă pentru profilaxia trombozei, după infarctul de miocard și după intervențiile chirurgicale în regiunea pelviană (injecții subcutanate). Heparinizarea sîngelui este necesară în chirurgia cardiacă sau a vaselor mari și în cursul hemodializei. O altă indicație este coagulopatia sistemică (doze mari, în perfuzie intravenoasă).

Heparina este contraindicată în discraziile sanguine hemoragice, în scorbut sau în cazurile de fragilitate capilară, în endocardita bacteriană subacută, tromboflebita supurată, la bolnavii care au suferit recent intervenții pe creier, măduvă sau au avut hemoragie intracraniană, la cei cu tub de dren în stomac sau în intestinul subțire și în caz de denudare extensivă a pielii. Este necesară multă prudență în tratamentul trombozei mezenterice și după intervențiile pe căile biliare.

b) **Anticoagulantele orale** cuprind o serie de compuși de sinteză cu structură de 4-hidroxicumarine și 1,3-indandione, care acționează ca antivitamine K.



1,4-naftochinonă *4-hidroxicumarină* *1,3-indandionă*

Fig. 43. Nucleii de bază ai vitaminelor K, anticoagulantelor cumarinice și anticoagulantelor indandionice.

Dozele eficace inhibă procesul de tromboză intravasculară, efectul fiind în funcție de scăderea coagulabilității sîngelui, în special de *diminuarea timpului de protrombină.* În condiții experimentale, acțiunea antitrombotică este evidentă numai dacă tratamentul a fost început la o săptămînă înaintea producerii trombozei.

Scanned with OKEN Scanner

Anticoagulantele orale sînt *active in vivo*, dar nu *in vitro*. Ele *inhibă sinteza hepatică a factorilor coagulării*, dependentă de vitamina K, împiedicînd acţiunea acesteia, probabil prin antagonism competitiv. Activitatea factorului VII — măsurată prin timpul de protrombină Quick — scade progresiv, înregistrînd valorile cele mai mici la 1—3 zile de la administrarea anticoagulantului; de asemenea se produce scăderea treptată a activităţii factorilor IX, X şi II (protrombina), valorile minime înregistrîndu-se după 5—7 zile. Aceste intervale sînt probabil dependente de viteza consumului factorilor proteici respectivi. Durata efectului anticoagulant este de 2—10 zile după întreruperea tratamentului, timp necesar refacerii cantităţii fiziologice de factori ai coagulării.

Anticoagulantele orale provoacă relativ frecvent *accidente hemoragice*. Incidenţa acestora este de 7—10% în condiţii de spitalizare şi de circa 30%, pentru administrarea de durată, la bolnavii ambulatori. În majoritatea cazurilor hemoragiile sînt puţin importante, dar uneori pot surveni sîngerări masive, greu de controlat din cauza efectului prelungit. La mai mult de jumătate din bolnavi hemoragia se produce la nivelul unor leziuni preexistente — ulceraţii ale mucoaselor digestivă, respiratorie, genitourinară, leziuni ale ţesuturilor moi. În ordinea descrescîndă a frecvenţei pot apare sîngerări în plaga operatorie, hematurie, epistaxis, echimoze, peteşii, hematoame intracraniene şi mezenterice. Administrarea la gravide şi în perioada de alăptare poate provoca hemoragii la făt sau la copil. Tratamentul hemoragiilor prin anticoagulante orale se face cu vitamina K, de preferinţă *fitomenadionă;* în cazurile grave vitamina se injectează intravenos, în doze mari, eventual în asociaţie cu transfuzii de sînge sau plasmă.

Alte reacţii adverse, rare, au caracter toxic sau alergic: diaree, greaţă, vomă, ulceraţii bucale, erupţii cutanate, alopecie trecătoare. Derivaţii indandionici, care sînt mai toxici, pot provoca uneori accidente grave: agranulocitoză, nefrită cu insuficienţă renală, hepatită, dermatită exfoliativă.

Anticoagulantele cumarinice şi indandionice se absorb din intestin. Ajunse în sînge se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice. Se acumulează în ficat, unde îşi exercită acţiunea şi sînt inactivate. Majoritatea compuşilor se elimină renal, sub formă inactivă.

Dozarea anticoagulantelor orale trebuie să asigure un efect antitrombotic optimal, cu un risc minim de sîngerare. Pentru aceasta valorile timpului de protrombină Quick, exprimate de preferinţă în procente de protrombină, trebuie să fie menţinute la dublu faţă de normal, ceea ce corespunde la 20—30 procente protrombină. Pentru o activitate protrombinică mai mare de 30% efectul antitrombotic este relativ slab, iar pentru o activitate sub 20% pericolul de hemoragie este mare. Timpul de protrombină se determină înaintea începerii tratamentului. Se admi-

Scanned with OKEN Scanner

nistrează apoi o doză de atac (fracționată în 2—3 prize, la 12—24 ore interval) și se continuă cu doze de întreținere (administrate la intervale de 12 ore pînă la 3 zile, în funcție de durata de acțiune a preparatului folosit), astfel încît activitatea protrombinică (determinată zilnic) să fie menținută în limitele optimale. Doza de întreținere se stabilește obișnuit în spital. Pentru tratamentul ambulator, de durată, activitatea protrombinică (care se urmărește la început de 2—3 ori pe săptămînă, apoi la intervale de cel puțin 3 săptămîni) trebuie menținută la 25—40%, deoarece riscul hemoragiilor este mai mare. Dacă anticoagulantul s-a administrat timp îndelungat, pentru întreruperea tratamentului se recomandă reducerea treptată a dozelor, în decurs de cîteva săptămîni, deoarece oprirea bruscă a administrării poate fi legată de un pericol crescut de tromboză.

Controlul riguros al dozării este necesar și datorită *variațiilor individuale mari,* care se datoresc probabil absorbției intestinale inegale, dar mai ales unor particularități de metabolizare a compușilor cumarinici sau indandionici, determinate genetic. De asemenea există variații determinate de vîrstă, sex, starea funcțională a ficatului, asocierea altor medicamente etc. Bolnavii în vîrstă, mai ales femeile, sînt foarte sensibili, necesitînd doze corespunzător mai mici. Insuficiența hepatică, insuficiența cardiacă severă (ficatul congestiv nu funcționează normal), icterul obstructiv, diareea cronică (se absorb cantități insuficiente de vitamină K), bolile renale cronice (hemostaza este deficitară), impun de asemenea administrarea de doze mici, cu multă prudență. Barbituricele și alte hipnotice, meprobamatul, haloperidolul, asociate anticoagulantelor, le scad efectul, crescîndu-le metabolizarea printr-un proces de inducție enzimatică; inducția se manifestă după 2—7 zile și se poate menține pînă la 6 săptămîni după oprirea medicației asociate. Estrogenii și anticoncepționalele orale antagonizează efectul anticoagulant. Colestiramina micșorează absorbția intestinală a derivaților cumarinici, scăzîndu-le consecutiv efectul. Alte medicamente cresc efectul anticoagulantelor orale, acționînd prin mecanisme variate, unele încă neprecizate. Fenilbutazona, acidul acetilsalicilic, cloralhidratul, probenecidul, clofibratul, sulfamidele, deplasează moleculele de anticoagulant de pe proteinele plasmatice, mărind concentrația formei libere, de unde un risc crescut de accidente hemoragice dacă doza nu se scade corespunzător; la aceasta se adaugă oarecare efect anticoagulant propriu — prin inhibarea agregării plachetare de către salicilați și fenilbutazonă, prin reducerea activității protrombinice de către dozele mari de acid acetilsalicilic, prin favorizarea fibrinolizei de către clofibrat. Între fenitoină, tolbutamidă și anticoagulantele orale există interrelații de potențare, prin inhibarea reciprocă a metabolizării (datorită competiției pentru aceleași căi metabolice). Tratamentul oral prelungit cu antibiotice cu spectru larg sau cu sulfamide micșorează sinteza vitaminei K

Scanned with OKEN Scanner

de către flora intestinală, favorizînd apariţia hemoragiilor sub medicaţia anticoagulantă. Alte medicamente, care cresc efectul şi impun micşorarea dozelor de anticoagulante orale, sînt tiroxina, steroizii anabolizanţi, chinina şi chinidina, nialamida, izoniazida, disulfiramul, mercaptopurina.

Anticoagulantele orale sînt indicate în primul rînd pentru *profilaxia şi tratamentul trombozei venoase profunde.* Administrate profilactic la bolnavii ţinuţi la pat cu traumatisme ale extremităţilor inferioare, după intervenţii în sfera pelvină, cu boală canceroasă sau cu anumite boli cardiace, micşorează de cîteva ori riscul complicaţiilor tromboembolice; de asemenea reduc frecvenţa trombozelor şi emboliilor recurente la bolnavii cu tromboză venoasă constituită. În infarctul de miocard eficacitatea este mai puţin evidentă; mortalitatea şi incidenţa recurenţelor sînt diminuate în mică măsură, deşi semnificativ. Folosirea în trombozele şi emboliile cerebrale este limitată de riscul hemoragiei secundare — totuşi anticoagulantele scad frecvenţa recurenţelor ischemice trecătoare şi micşorează morbiditatea şi mortalitatea prin infarct cerebral recurent, dacă se administrează după trecerea episodului acut al ictusului. O altă indicaţie este pentru prevenirea emboliei arteriale recurente, la bolnavii cu stenoză mitrală şi fibrilaţie atrială, ca şi la cei cu proteză valvulară.

Considerînd *instalarea lentă a efectului,* se recomandă uneori ca în primele 7—10 zile de tratament cu anticoagulante orale să se asocieze heparină în injecţii intravenoase. Aceasta permite obţinerea efectului anticoagulant încă de la începerea tratamentului şi evită folosirea unor doze iniţiale mari de derivaţi cumarinici, respectiv micşorează pericolul accidentelor hemoragice.

Anticoagulantele orale sînt *contraindicate în prezenţa sindroamelor hemoragice* şi, în general, trebuie utilizate cu multă grijă atunci cînd există risc de hemoragie. Nu se administrează imediat înainte sau după intervenţiile chirurgicale (timp de 3 zile) şi sînt rareori recomandabile în caz de intervenţii recente pe creier sau pe ochi. Hipertensiunea arterială severă, prezenţa sondei pe căile urinare, iminenţa de avort, pericardita cu lichid, bolile hepatice grave, bolile renale grave constituie contraindicaţii relative. Este necesară prudenţă în timpul sarcinii şi alăptării. Injecţiile intramusculare, infiltraţiile profunde, puncţia seroaselor sînt interzise, iar injecţiile intravenoase şi mai ales cele subcutanate impun prudenţă. Bolile intercurente, asocierea altor medicamente, ca şi întreruperea administrării acestora, necesită reajustarea dozelor de anticoagulant, în funcţie de activitatea protrombinică. Tratamentul cu anticoagulante orale este strict contraindicat în toate situaţiile în care nu este posibil controlul efectului prin analize de laborator efectuate la intervalele cuvenite.

Proprietăţile derivaţilor cumarinici sau indandionici sînt asemănătoare şi eficacitatea terapeutică similară. Deosebirile, privind timpul în care se instalează efectul şi durata de acţiune, au o importanţă clinică limitată.

Scanned with OKEN Scanner

Acenocumarolul (*acenocoumarol, acenocoumarin, nicoumalone, sinthrome, trombostop*+) realizează efectul maximal (apreciat prin timpul de protrombină) în 1—2 zile, iar durata efectului este de 2 zile. Timpul de înjumătăţire este de 24 ore. Se elimină renal în parte sub formă activă — în insuficienţa renală dozele trebuie reduse. Doza de atac obişnuită este de 20—40 mg (administrate în 2 zile) iar cea de întreţinere de 6 mg (1—10 mg)zilnic; tratamentul trebuie individualizat cu grije.

Etilbiscumacetatul (*ethyl biscoumacetate, tromexan*) are acţiune relativ rapidă şi de scurtă durată, asemănătoare acenocumarolului. Efectul anticoagulant este mai greu de controlat.

Warfarina (*warfarin, coumadin*) are acţiune ceva mai prelungită (2—3 zile). Este singurul derivat cumarinic solubil, care poate fi injectat.

Bishidroxicumarina (*bishydroxycoumarin, dicumarol*) are acţiune ceva mai lentă (2—3 zile) şi de lungă durată (4—5 zile). Variaţiile relativ mari ale absorbţiei intestinale şi ale metabolizării (timpul de înjumătăţire este de 25—100 ore), fac ca efectul să fie greu de controlat. Tulburările gastrointestinale sînt relativ frecvente.

Fenindiona (*phenindione*), **difenadiona** (*diphenadione*) şi **anisindiona** (*anisindione*) sînt derivaţi indandionici. Acţiunea anticoagulantă este de lungă durată (pînă la 10 zile pentru difenadionă). Efectele nedorite, de natură toxică sau alergică, pot fi grave.

c) **Anticoagulantele folosite in vitro.** Sîngele poate fi făcut incoagulabil *in vitro* prin *înlăturarea suprafeţelor rugoase*. În acest scop se folosesc anumite tipuri de silicone (polimeri în care alternează atomi de siliciu şi oxigen), mai ales **dimeticona** (*dimethicone*), care realizează pe suprafaţa interioară a diferiţilor recipienţi (seringi, eprubete) un strat neted, hidrofob.

Alte substanţe împiedică coagularea prin *excluderea calciului ionic*. Astfel acţionează **oxalatul de sodiu** şi **fluorura de sodiu**, care formează săruri insolubile, **citratul de sodiu** şi **edetatul sodic** (un agent chelator), care complexează calciul în formă solubilă, dar nedisociabilă. Aceşti compuşi sînt utilizaţi în scopul recoltării de sînge incoagulabil, pentru anumite analize de laborator. Folosirea *in vivo* nu este posibilă, deoarece lipsa calciului ionic determină tulburări grave. Citratul de sodiu se poate adăuga sîngelui recoltat în vederea transfuziei, în cantităţi aproximativ echivalente molecular cu conţinutul în calciu ionic.

11.2.2. AGENŢII DEFIBRINATORI

Ancrodul (*ancrod, arvin*) este preparat dintr-o fracţiune a veninului unei specii de viperă malaieză (*Agkistrodon rhodostoma*).

Introdus intravenos are acţiune enzimatică de tip trombinic, favorizînd transformarea fibrinogenului în fibrină. Rezultă microtrombuşi, care sînt lizaţi cu uşurinţă, deoarece fibrina conţinută este labilă (veninul nu

Scanned with OKEN Scanner

activează factorul XIII care, în mod obişnuit, formează din polimerii de fibrină o plasă stabilă). Ca urmare, se realizează o *defibrinare controlată*, ceea ce nu mai permite dezvoltarea trombozelor patologice.

Preparatul este antigenic, reacţiile alergice de felul urticariei fiind relativ frecvente. Formarea de anticorpi explică şi toleranţa care poate apare la repetarea tratamentului. S-au semnalat cîteva cazuri de sîngerări, mai ales din plăgi chirurgicale recente. La locul injecţiei pot apare edem şi eritem.

Ancrodul se administrează în perfuzii intravenoase, introduse la intervale de 12 ore; dozarea se face în unităţi de activitate trombinică. Este indicat în afecţiunile tromboembolice, ca o alternativă a heparinei. Valoarea terapeutică nu a fost încă stabilită.

11.2.3. AGENŢII FIBRINOLITICI

Streptokinaza este o enzimă produsă de streptococii beta-hemolitici din grupul Lancefield C. Introdusă intravenos, formează un complex echimolecular cu plasminogenul, care funcţionează ca *activator al plasminogenului* rămas liber, transformîndu-l (prin proteoliză) în plasmină. Consecutiv este accelerată desfacerea trombuşilor. La tromboliză contribuie atît plasmina formată în interiorul trombusului (sub influenţa streptokinazei libere care pătrunde în acesta), cît şi plasmina formată în sînge (care circulă sub formă de complexe inactive plasmină-antiplasmină, dar este desfăcută sub acţiunea fibrinei, la suprafaţa trombusului).

Streptokinaza este folosită în diferite afecţiuni tromboembolice. Rezultate bune au fost semnalate în embolia pulmonară masivă acută, unde se obţin ameliorări angiografice şi hemodinamice evidente, cu condiţia

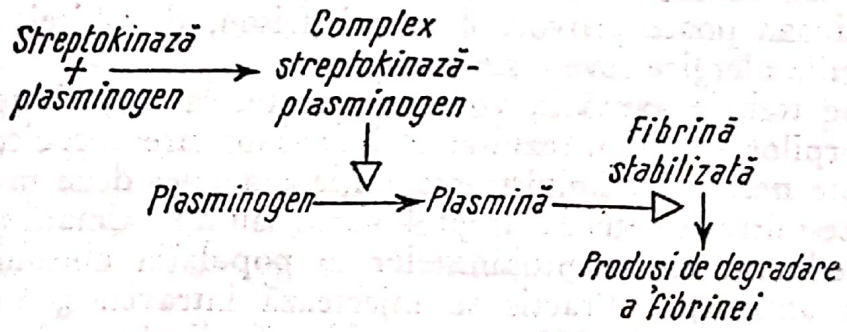


Fig. 44. Modul de acţiune a streptokinazei.

ca bolnavul să supravieţuiască cele cîteva ore necesare lizei embolusului. O altă indicaţie este tromboza venoasă profundă, mai ales cea care cuprinde segmentul ileofemural. Dacă trombusul este recent (cel mult 3 zile) se obţine deseori liza sa parţială sau completă, dar prezervarea funcţiei valvulare venoase este posibilă numai cînd tratamentul a fost

Scanned with OKEN Scanner

foarte precoce. În tromboembolia arterială recentă eficacitatea tratamentului este condiționată de instituirea sa în primele 12—24 de ore; streptokinaza trebuie rezervată cazurilor care contraindică intervenția chirurgicală — artere ateromatoase ale membrelor inferioare, vase mici inaccesibile. Deși este posibilă o oarecare reducere a mortalității dacă tratamentul a fost început în primele 12—24 de ore, valoarea medicației fibrinolitice în infarctul acut de miocard nu este încă stabilită.

Există posibilitatea ca tratamentul trombolitic să favorizeze emboliile, dar accidentele de acest fel survin rareori.

Hiperplasminemia și creșterea proteolizei poate duce la un deficit de coagulare prin liza fibrinogenului, a factorilor V și VIII. Pentru dozele terapeutice, pericolul hemoragiilor este relativ mic. În majoritatea cazurilor sîngerarea apare la nivelul plăgilor chirurgicale sau al locului unde se face o injecție intramusculară. Hemoragiile grave sînt rare și apar mai ales atunci cînd streptokinaza se asociază cu anticoagulante. În situațiile de urgență, hiperfibrinoliza se combate prin injectarea intravenoasă de *acid aminocaproic*; cînd fibrinogenul din plasmă scade sub 100 mg/100 ml este necesară și injectarea de fibrinogen. Streptokinaza este contraindicată în prezența hemoragiilor manifeste sau recente, imediat după operații, la bolnavii cu ulcer, hipertensiune arterială severă și în primele 4 luni de sarcină (există pericol de dezlipire a placentei).

Dozele excesive de streptokinază pot epuiza rezerva de plasminogen disponibil pentru activare (majoritatea plasminogenului formează complexe cu enzima) — reducerea consecutivă a potențialului fibrinolitic al sîngelui determină un risc crescut de tromboză. La oprirea tratamentului cu streptokinază nivelul plasminogenului crește lent (valorile normale se ating în 1—2 zile), fapt pentru care, pentru evitarea trombozei, se administrează în continuare heparină și anticoagulante orale.

Streptokinaza poate provoca febră și frison, de obicei fără importanță. Reacțiile alergice severe sînt rare.

În dozare trebuie avută în vedere prezența, la majoritatea persoanelor, a anticorpilor specifici, rezultat al infecțiilor streptococice anterioare. De aceea este necesară administrarea inițială a unei doze mari (stabilită precis prin testul rezistenței la streptokinază, sau aproximată ținînd seama de titrul mediu al antistreptokinazelor la populația obișnuită), care să neutralizeze anticorpii. Practic se injectează intravenos, în decurs de 20—30 minute, 250—600 000 u streptokinază, dizolvate în 50—100 ml soluție salină sau glucozată izotonă. În continuare se perfuzează o doză de întreținere de 100 000 u/oră, pe o durată în funcție de rezultatele clinice, dar care să nu depășească 72 ore. Controlul efectului se face de obicei cu ajutorul timpului de coagulare prin trombină.

Urokinaza, un activator al fibrinolizei obținut din urina de om, are proprietăți asemănătoare streptokinazei, față de care are avantajul de a nu fi antigenică. Prețul preparatului este mare.

Scanned with OKEN Scanner

11.2.4. ANTIAGREGANTELE PLACHETARE

O serie de medicamente inhibă procesul de adeziune a plachetelor pe suprafaţa endoteliului vascular lezat şi agregarea plachetelor declanşată de adenozindifosfatul eliberat de acestea. Antiagregantele plachetare sînt uneori utile pentru profilaxia unor afecţiuni tromboembolice, deşi capacitatea de inhibare a agregării plachetare nu poate fi întrutotul corelată cu eficacitatea terapeutică. Valoarea reală a medicaţiei antiagregante plachetare nu a fost încă stabilită.

Acidul acetilsalicilic$^+$ prelungeşte timpul de sîngerare. Efectul, prezent chiar la dozele mici, este de lungă durată. O doză unică, de 650 mg, dublează timpul de sîngerare pentru 4—7 zile. Sînt deprimate atît aderarea cît şi agregarea plachetară. Mecanismul de acţiune nu a fost precizat — este inhibată colagenglucoziltransferaza (care intervine probabil în aderarea de ţesutul lezat), este împiedicată eliberarea de ADP (responsabilă de agregare), eliberarea de 5-hidroxitriptamină şi sinteza prostaglandinelor de către plachete, sînt acetilate anumite componente ale acestor elemente figurate.

Acidul acetilsalicilic, administrat în doze de 500 mg—1,5 g/zi, poate preveni complicaţiile tromboembolice postoperatorii. De asemenea este recomandat pentru profilaxia trombozei în ateroscleroză; eficacitatea profilactică în infarctul de miocard este în curs de investigare. Sînt posibile rezultate bune şi pentru profilaxia trombozei în sindromul varicos.

Folosirea îndelungată a acidului acetilsalicilic impune prudenţă, deoarece sînt posibile accidente hemoragice.

Dipiridamolul (*persantin*$^+$), în doză de 400 mg/zi, creşte eficacitatea anticoagulantelor orale pentru profilaxia emboliilor arteriale, la bolnavii cu proteze valvulare. S-au semnalat rezultate bune în profilaxia trombozei venelor profunde ale gambei ca şi în purpura trombocitopenică idiopatică. Asocierea cu acidul acetilsalicilic (1 g) permite administrarea de doze mai mici de dipiridamol — 100 mg/zi.

Dextranul, mai ales *dextranul 70*$^+$, administrat în perfuzie intravenoasă (iniţial 7 ml din soluţia 6% pro kg, apoi cîte 3 ml/kg zilnic), micşorează frecvenţa complicaţiilor tromboembolice postoperatorii, ca şi incidenţa complicaţiilor trombotice după arteriografie. Se apreciază că utilizarea trebuie rezervată pentru situaţiile în care anticoagulantele sînt contraindicate.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ANDRONESCU D. — Stadiul actual al heparinoterapiei, *Viaţa Med.*, 1974, *21*, 10, 465; ANGELESCU N. — Complicaţii deosebite ale terapiei cu anticoagulante, *Viaţa Med.*, 1971, *18*, 6, 259; BELL W. R., PITNEY W. R., GOODWIN J. F. — Therapeutic defibrination in the treatment of thrombotic disease, *Lancet*, 1966, *1*,

Scanned with OKEN Scanner

490; BERKMANN M. — Traitement des accidents thromboemboliques par le dipyridamole, *Ars. Medici*, 1974, *29*, 8, 1 521; BROGDEN R. N., SPEIGHT T. M., ABERY G. S. — Streptokinaze, *Drugs*, 1973, *5*, 357; COLMAN R. M. — Proteolytic enzymes in clinical medicine, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1965, *6*, 598; COON W. W., WILLIS P.V. — Some aspects of the pharmacology of oral anticoagulants, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1970, *11*, 312; FINKEL M. J. — Vitamin K_1 and vitamin K analogues, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1961, *2*, 794; DOCZY P., SZIGETI I. — Principiile de bază ale tratamentului anticoagulant, *Med. Internă (Buc.)*, 1975, 6, 741; GRIFFITH G. C., SILVERGLADE A. — Symposium on heparin, *Amer. J. Cardiol.*, 1964, *14*, 1; HISS R. G., PERMER J. A. — The before and after blood clotting, *Med. Clin. N. Amer.*, 1969, *53*, 1 309; INGRAM G. I. C. — Anticoagulant therapy, *Pharmacol Rev.*, 1961, *13*, 279; KAULLA von K. N. — Chemistry of Thrombolysis, Thomas, Springfield (III), 1963; LAZAREV N. V. — Lektii po farmaloghi sistem krovi, ed. II, Leningrad, 1960; LEROUX M. E. — Fibrinolyse et thrombolyse, Act. Pharmacol, red. Hazard R., Cheymol J., Seria XVIII, Masson, Paris, 1965, p. 175; MARDER V. J. — Variations of heparin therapy for thromboembolic disease, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, *58*, 5, 1 121; O'REILLY R. A. — Determinants of the response to oral anticoagulant drugs in man, *Pharmacol. Rev.*, 1970, *22*, 35; PASSERON J. — Les prescriptions incompatibles avec celles des anticoagulants, *Ars Medici*, 1974, *28*, 4, 677; REPPEL L. — Antikoagulantien, *Pharmazie*, 1963, 6, 381 şi 1964, 3, 189; SĂVULESCU V., LITARCZEK G. — Medicaţia trombolitică. Aspecte teoretice şi practice, *Med. Internă (Buc.)*, 1973, *25*, 9, 1 103; SCHNETZER G. W., ARBOR A. — Plaquettes et thrombogenèse, *Ars Medici*, 1974, *29*, 5, 901; STOICHIŢĂ M. — Fibrinoliza, tromboliza şi tratamentul trombolitic, *Med. Internă (Buc.)*, 1964, *16*, 10, 1 163; VERSTRAETE M. — The present status of thrombolytic agents, *Drugs*, 1973, *5*, 353; ZEKORN D. — Biochemische Grundlagen der Thrombolysetherapie mit Streptokinase, Behringwerk-Mitteilungen, 1967, *48*, 8; ZOSIN P. — Stadiul actual al tratamentului enzimatic în trombozele şi emboliile arteriale periferice, *Viaţa Med.*, 1969, 23, 1 617.

12. STIMULANŢII ŞI SUBSTITUENŢII SECREŢIILOR DIGESTIVE

12.1. SUBSTANŢELE AMARE

O serie de substanţe amare conţinute în diferite plante declanşează, prin gustul lor, *creşterea reflexă a secreţiei gastrice*. Administrate cu 1/2 de oră înaintea meselor, sînt capabile să mărească apetitul şi să stimuleze funcţiile digestive. Eficacitatea terapeutică în anorexie — la nevrotici, uremici, canceroşi — este slabă.

Scanned with OKEN Scanner

Substanţele amare se folosesc sub formă de tincturi (prezenţa alcoolului contribuie la acţiunea excitosecretorie). Farmacopeea română prevede *tinctura de coji de portocale, china, cola, genţiana şi nucă vomică.* Aceste tincturi se administrează sub formă de picături în apă, sau incluse în vinuri tonice. Dozarea tincturii de nucă vomică impune prudenţă, datorită conţinutului în stricnină (2‰).

12.2. ACIDUL CLORHIDRIC

Acidul clorhidric diluat constitue o *medicaţie substitutivă* în hipo- sau aclorhidrii. El poate corecta unele simptome atribuite deficitului de acid în sucul gastric (neplăcere epigastrică postprandială, eructaţii, distensie abdominală, limbă saburală, greaţă, diaree). Dozele terapeutice obişnuite, administrate la mese, nu realizează aciditate liberă. Efectele favorabile sînt datorite acţiunii antiseptice, respectiv împiedicării proceselor de fermentaţie şi putrefacţie, sau sînt de tip placebo. Bolnavii cu aclorhidrie, în cadrul cancerului gastric sau anemiei pernicioase, nu beneficiază de acest tratament.

Se foloseşte *acidul clorhidric diluat oficinal* (10%), 2—4 ml într-un pahar cu apă, în timpul meselor principale. Tratamentul îndelungat provoacă dizolvarea smalţului dentar. O formă mai avantajoasă sînt clorhidraţii unor aminoacizi, care eliberează lent acidul în stomac, de exemplu *clorhidratul de acid glutamic* (conţine acid clorhidric 20%). Preparatul românesc *acidopeps* asociază, într-un comprimat, 500 mg clorhidrat de acid glutamic şi 100 mg pepsină.

12.3. FERMENŢII DIGESTIVI

Pepsina, fermentul proteolitic din sucul gastric, constituie o medicaţie substitutivă care poate corecta unele tulburări dispeptice. Preparatul medicamentos se obţine din mucoasa stomacului de porc. Doza obişnuită este de 200—500 mg la mesele principale. Se asociază obişnuit cu acidul clorhidric (pH-ul optim pentru activitatea enzimatică este de 1,5—2).

Fermenţii pancreatici — *tripsina, amilaza, lipaza* — obţinuţi din pancreasul de porc, ca şi o serie de enzime vegetale, *celulaze* şi *hemicelulaze* (de origine fungică sau bacteriană), *diastaze* (enzime aminolitice din infuzia de malţ), *takadiastaza* (enzimă amilolitică dintr-un mucegai), *maltaza* şi *invertaza* (din levuri), *bromelina* (enzimă proteolitică din ananas), *papaina* (enzimă proteolitică din *Carica papaya*), sînt folosite pentru corectarea tulburărilor dispeptice consecutive insuficienţei secre-

Scanned with OKEN Scanner

torii digestive. Principalele indicaţii sînt pancreatita cronică a adultului şi fibroza chistică pancreatică a copilului.

Diferitele preparate enzimatice conţin în principal *pancreatina,* un extract apos din pancreasul proaspăt de bou sau de porc. Componenta cea mai importantă din punct de vedere terapeutic este lipaza, deoarece în insuficienţa secretorie pancreatică există un deficit important al digestiei grăsimilor, care se traduce prin steatoree. Lipaza şi tripsina sînt inactivate la pH 4,5, respectiv 3,5, de aceea aciditatea gastrică este un factor limitant al eficacităţii; în cazuri selecţionate este avantajoasă asocierea cu bicarbonatul de sodiu. Fermenţii vegetali, care se adaugă uneori pancreatinei, lărgesc sfera proprietăţilor digestive şi au avantajul că nu sînt inactivaţi de aciditatea gastrică. Astfel bromelina este eficace la pH 3—8 şi poate suporta expunerea la un pH de 2 sau mai mic. Unele preparate conţin şi cantităţi mici de săruri biliare, care favorizează acţiunea lipazei asupra trigliceridelor; această asociaţie este utilă cînd coexistă o deficienţă a secreţiei biliare.

Preparatele enzimatice, care substituie secreţia pancreatică, pot reduce steatoreea şi azotoreea, pot suprima diareea, permit creşterea în greutate, dar eficacitatea este foarte variabilă, în funcţie de bolnav, potenţa conţinutului în fermenţi digestivi şi schema de dozare. Se recomandă administrarea la mese — obişnuit cîte un drajeu, dar se poate creşte, în caz de ineficacitate, pînă la 4 drajeuri o dată; în insuficienţa digestivă severă dozele se pot repeta la intervale de 1—2 ore. În cazurile uşoare rezultate bune se pot obţine prin administrarea profilactică de enzime digestive — de exemplu cu ocazia abuzurilor alimentare. La bolnavii cronici, cu disbacterie intestinală, este avantajoasă asocierea cu antiseptice intestinale.

Dintre preparatele de enzime digestive sînt mai cunoscute următoarele: *triferment*$^+$ (asociaţie de tripsină, lipază şi amilază pancreatice), *combizym* (asociaţie de pancreatină, celulază şi hemicelulaze fungice, extract de bilă de bou), *cotazym B* (asociaţie de pancreatină, celulază fungică şi extract de bilă de bou), *festal* (asociaţie de pancreatină, hemicelulază şi bilă de bou uscată), *nutrizym* (asociaţie de pancreatină, bromelină şi bilă de bou), *pankreon* (preparat de pancreatină).

12.4. COLERETICELE

Colereticele sînt substanţe care *cresc cantitatea de bilă secretată de ficat.* Acţiunea lor se datoreşte probabil măririi circulaţiei hepatice şi permeabilizării endoteliului sinusoidelor, respectiv favorizării procesului de filtrare a bilei; este posibilă şi intervenţia unui mecanism osmotic.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

12.4.1. BILA, ACIZII ŞI SĂRURILE BILIARE

Bila îşi datoreşte acţiunile fiziologice şi farmacologice conţinutului în acizi biliari şi conjugaţi ai acestora. Preparatele de bilă, administrate oral, provoacă o secreţie biliară abundentă, bogată în apă şi în constituenţi dizolvaţi — *acţiune coleretică adevărată*. Excreţia pigmenţilor biliari (care presupune intervenţia unui mecanism transportor) nu este crescută. Mărirea fluxului poate fi utilă pentru antrenarea şi eliminarea calculilor mici şi pentru profilaxia infecţiilor biliare.

Bila emulsionează grăsimile şi favorizează absorbţia acestora, ca şi a vitaminelor liposolubile, din intestin. Efectul se datoreşte tensioactivităţii şi activării lipazei pancreatice. Corespunzător, preparatele de bilă sînt indicate ca medicaţie substitutivă la bolnavii cu fistulă biliară; de asemenea se asociază cu vitamina A şi vitamina K, cînd acestea sînt administrate oral, în condiţii de obstrucţie biliară prelungită.

Prin conţinutul în acizi biliari, bila exercită o acţiune bacteriostatică slabă asupra germenilor coliformi din intestin şi stimulează moderat peristaltismul intestinal, provocînd uneori diaree.

Bila se foloseşte sub formă de *extract de bilă de bou*, administrat oral, cîte 200—500 mg după mesele principale.

Acidul dehidrocolic (*acidum dehydrocholicum, fiobilin*$^{+}$) stimulează secreţia unei cantităţi mari de bilă diluată — *acţiune hidrocoleretică* — fiind mai activ decît extractul de bilă; efectul se menţine 2 ore după injectarea intravenoasă. Este slab laxativ.

Acţiunile toxice pot apare după injectarea intravenoasă, mai ales la bolnavii cu obstrucţie biliară completă, şi se manifestă prin hipotensiune cu bradicardie şi tresăriri musculare. Aceste simptome, de natură colinergică, s-ar datora inhibării colinesterazei.

Acidul dehidrocolic se administrează ca atare, cîte 500 mg oral, sau sub formă de sare sodică, 1—2 g intravenos, zilnic. Este indicat pentru spălarea căilor biliare, în vederea eliminării calculilor mici, combaterii stazei şi profilaxiei infecţiei bilare. Injecţia intravenoasă este de ales cînd se urmăreşte evidenţierea rapidă a căilor biliare, în cursul intervenţiei chirurgicale, sau grăbirea apariţiei umbrei vezicale, în scopul examenului radiologic. De asemenea poate servi la determinarea timpului de circulaţie braţ-limbă (timpul între injectare şi senzaţia de gust amar).

Acidul chenodezoxicolic creşte cantitatea de săruri biliare, favorizînd menţinerea în suspensie a colesterolului din bilă. Este recomandat pentru dizolvarea calculilor biliari de colesterol, eficacitatea fiind în curs de evaluare.

12.4.2. COLERETICELE DE SINTEZĂ

Salicilatul de sodiu are acţiune coleretică slabă. Alţi compuşi de sinteză cu structuri chimice variate, printre care **ciclobutirolul** (*cyclobutyrol sodic, hebucol*), ciclovalona (*cyclovalonum, vanilone*), **fenilpropanolul** (*phenylpropanol, carbicol*$^+$, *felicur*), florantirona (*florantyrone*), **osalmidul** (*driol*) sînt coleretice active (dar mai puţin decît acidul dehidrocolic), lipsite practic de efecte nedorite.

12.4.3. COLERETICELE VEGETALE

Extractul de Cynara scolimus (*anghinare*) — *anghirol*$^+$, ca şi infuzia sau extractul de boldo, au acţiune coleretică şi diuretică slabe. Eficacitatea terapeutică este îndoielnică.

12.5. COLECISTOKINETICELE

Colecistokineticele sînt substanţe care *stimulează motilitatea veziculei biliare* şi relaxează sfincterul Oddi, permiţînd scurgerea bilei în intestin.

Ca medicament se folosesc limitat **oleul de olive** (1—2 linguri dimineaţa pe nemîncate) şi **peptonele**, care sînt indicate, deşi cu eficacitate slabă, în stări de hipotonie veziculară, colecistite cronice şi litiază veziculară. Colica biliară şi infecţiile acute ale căilor biliare constituie contraindicaţii.

Colecistokinina, hormonul colecistokinetic secretat de duoden, se injectează intravenos, pentru golirea veziculei biliare în cadrul examenul radiologic cu substanţe de contrast. Acţiunea, care se exercită direct asupra musculaturii netede, este rapidă, intensă şi de scurtă durată.

Sulfatul de magneziu, administrat oral (5 g în apă aromatizată, dimineaţa pe nemîncate) sau prin sondă duodenală (soluţie 30%), drenează bila prin relaxarea sfincterului Oddi (nu este un colecistokinetic adevărat). Folosit în trecut mai ales în scop diagnostic (în cadrul tubajului duodenal), este astăzi practic părăsit.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BUCUR GH. — Concepţii actuale asupra mecanismului secreţiei biliare, *Viaţa Med.*, 1970, 1, 23; BIZARD G. — Formation de la bile, mécanisme d'action des cholérétiques, *Thérapie*, 1958, *13*, 2 bis, 1; LITTMAN A., HANSCOM D. H. — Pancreatic

Scanned with OKEN Scanner

extracts, *New Engl. J. Med.*, 1969, *218*, 201; NICULESCU GH., MANOLESCU E. — Medicamente coleretice şi colagoge, *Viaţa Med.*, 1964, 5, 289; PERRAULT M., KIRSCH F. — Enzymes, co-enzymes, anti-enzymes en thérapeutique, Entretiens de Bichat 1961, Thérapeutique, p. 108, Exp. Sci. Française.

13. ANTIULCEROASELE

Boala ulceroasă poate fi tratată simptomatic prin medicamente care inhibă secreţia gastrică, inactivează acidul clorhidric şi pepsina, sau protejează mecanic mucoasa de agresiunea clorhidropeptică.

13.1. PARASIMPATOLITICELE INHIBITOARE ALE SECREŢIEI GASTRICE

Parasimpatoliticele inhibă secreţia gastrică prin diminuarea controlului vagal excitosecretor. Ele acţionează la nivelul sinapselor parasimpatice terminale, blocînd specific receptorii colinergici situaţi pe membrana celulelor glandulare din mucoasa stomacului.

Atropina alcaloid din *Atropa belladonna* şi alte solanacee, este un parasimpatolitic cu spectru larg de acţiune: antispastică, antisecretorie, midriatică şi cicloplegică, antiparkinsoniană, antivomitivă.

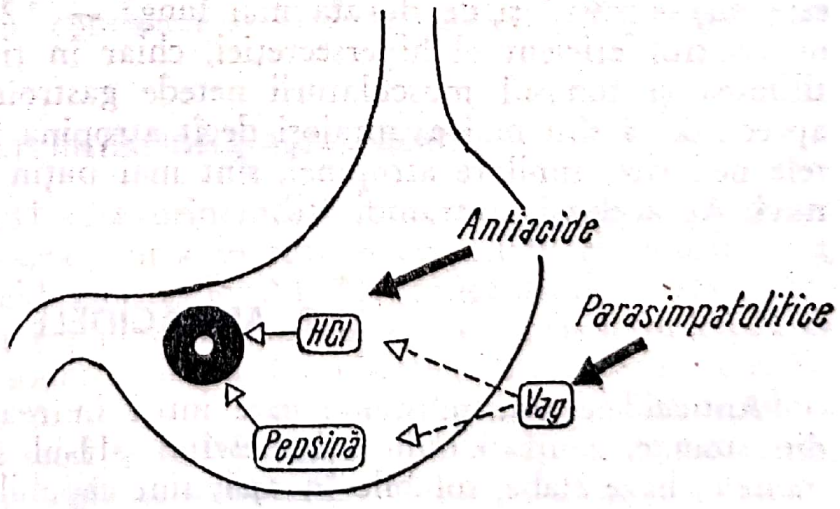


Fig. 45. Modul de acţiune a antiacidelor şi parasimpatoliticelor folosite ca antiulceroase.

Dozele terapeutice mari inhibă secreţia gastrică, diminuîndu-i volumul şi micşorînd, în oarecare măsură, concentraţia acidului clorhidric; secreţia bazală şi nocturnă sînt mai puternic influenţate decît răspunsul secretor la alimente sau alte stimulante. Efectul antisecretor se menţine 3—4 ore. Dozele mari inhibă motilitatea gastrointestinală şi întîrzie golirea stomacului. La ulceroşi, atropina sau alte parasimpatolitice pot uşura simptomele, datorită micşorării aciditaţii gastrice (mai ales în timpul nopţii, cînd bolnavul nu ia antiacide), împiedicării spasmelor şi reducerii motilităţii stomacului; de asemenea prelungesc efectul antiacidelor (prin menţinerea lor în stomac timp mai îndelungat). Eficacitatea terapeutică este însă inconstantă. Rezultate mai bune se observă în perioada acută, la bolnavii cu hipersecreţie marcată. În condiţii cronice este posibilă micşorarea frecvenţei recurenţelor ulceroase.

Deşi mai activă în injecţii subcutanate sau intramusculare, pentru comoditate, atropina se administrează la ulceroşi obişnuit pe cale orală, cîte 0,5 mg sulfat de atropină de 3 ori pe zi, la 1/2—1 oră după mese, şi 1 mg seara, imediat înainte de culcare.

Principalele efecte nedorite: uscăciunea gurii, constipaţie, greutate în micţiune, tulburări, de vedere, tahicardie, sînt frecvente pentru dozele eficace. La ulceroşi, esofagita peptică poate fi agravată, deoarece prin întîrzierea golirii stomacului este favorizat refluxul esofagian. În caz de obstrucţie pilorică, atropina accentuează staza gastrică, agravînd simptomele; în plus, aceasta duce la stimularea mecanismului antral, cu hipersecreţie de gastrină, respectiv de acid clorhidric. Atropina este contraindicată în glaucom, în cazurile de obstacol pe tractul gastrointestinal şi la prostatici.

Oxifenciclimina (*oxyphencyclimin hydrochlorid, daricon*), **izopropamida** (*isopropamid jodid, darbid*) şi **glicopironiul** (*glycopyrronium bromid, robinul, tarodyl*), sînt substituenţi de sinteză ai atropinei, mai mult sau mai puţin înrudiţi chimic cu aceasta. Acţiunea anti-secretorie gastrică este mai electivă şi de durată mai lungă — 12 ore — ceea ce permite un control eficient al hipersecreţiei, chiar în timpul nopţii. Inhibă motilitatea şi tonusul musculaturii netede gastrointestinale. În general se apreciază că sînt mai avantajoşi decît atropina în boala ulceroasă. Efectele nedorite, similare atropinei, sînt mai puţin supărătoare la unii bolnavi. Au aceleaşi contraindicaţii.

13.2. ANTIACIDELE

Antiacidele sînt substanţe care intră în reacţie cu acidul clorhidric din stomac, neutralizîndu-l şi crescînd pH-ul sucului gastric. *Alcalinizantele,* baze slabe, solubile în apă, sînt capabile, cînd sînt administrate

Scanned with OKEN Scanner

în exces, să provoace alcalinizarea sucului gastric şi fenomene de alcaloză sistemică, de unde şi denumirea de *„antiacide sistemice"*. *Neutralizantele* sînt compuşi insolubili, care intră în reacţie cu acidul clorhidric şi îl neutralizează, dar nu pot alcaliniza conţinutul stomacului şi nu produc alcaloză.

Antiacidele reprezintă o modalitate directă de a combate hiperaciditatea gastrică şi consecinţele activităţii clorhidropeptice excesive, la ulceroşi. Caracterul acestei medicaţii este pur simptomatic. Studii controlate au arătat că antiacidele liniştesc evident pirozisul şi epigastralgia, dar ulcerul nu se vindecă mai repede şi frecvenţa recurenţelor nu este mai mică.

Golirea stomacului limitează durata de acţiune a antiacidelor la 30—60 minute, indiferent de doză, de aceea calculul cantităţii necesare nu se poate face în funcţie de volumul şi aciditatea secreţiei gastrice. Aceasta impune administrarea fracţionată, la intervale scurte de timp. Prezenţa alimentelor întîrzie evacuarea gastrică, prelungind acţiunea la 2—3 ore. Corespunzător se recomandă mese frecvente (5—6/zi), urmate la 1—1½ ore de o doză de antiacid. Asocierea parasimpatoliticelor este deosebit de avantajoasă, deoarece, pe lîngă inhibarea secreţiei, deprimă motilitatea stomacului, mărind timpul de contact între antiacid şi secreţia gastrică.

Antiacidele se folosesc deobicei asociate între ele. Alegerea preparatului este în funcţie de preferinţa bolnavului şi de efectele secundare, constipant sau laxativ. Sînt de preferat pulberile sau formele lichide; în cazul tabletelor, acestea trebuie sfărîmate în gură înaintea întrebuinţării, sau se sug. În perioada acută a ulcerului, se recomandă administrarea între mese, la fiecare oră cîte o doză (în timpul zilei); în cazurile severe, antiacidele, împreună cu lapte, pot fi introduse continuu prin tub intragastric (acest mod de administrare este contraindicat în prezenţa esofagitei, stenozei pilorice şi infecţiilor respiratorii). După liniştirea simptomelor sînt suficiente 4—5 doze/zi, la o oră după mese şi la nevoie. Tratamentul trebuie continuat 1—3 luni, pînă la dispariţia imaginii radiologice.

13.2.1. ANTIACIDELE ALCALINIZATE

Bicarbonatul de sodiu$^+$ este principalul reprezentant al antiacidelor alcalinizate. Administrat oral, intră în reacţie cu acidul clorhidric: 1 g neutralizează 120 ml acid clorhidric 0,1 N (concentraţie corespunzătoare celei fiziologice). Bine solubil în apă, capabil să crească mult pH-ul gastric, bicarbonatul de sodiu acţionează rapid şi este foarte eficace, liniştind aproape imediat pirozisul şi durerea epigastrică a ulceroşilor. Eructaţiile, care survin deseori datorită degajării de CO_2 în stomac, provoacă la unii bolnavi o senzaţie de uşurare.

Scanned with OKEN Scanner

Caracterul de antiacid alcalinizant este legat de o serie de dezavantaje. Dozele excesive alcalinizează sucul gastric, ceea ce duce la hipersecreţia reactivă de acid clorhidric, închizînd un cerc vicios. Bicarbonatul de sodiu, absorbit din intestin, poate alcaliniza urina; consecutiv este favorizată precipitarea de fosfaţi. Dozele mari pot fi cauză de alcaloză sistemică, ceea ce impune prudenţă, mai ales la ulceroşii cu insuficienţă renală. Dezechilibrul hidroelectrolitic prin vărsături repetate, sau la bolnavii cu hemoragie digestivă, favorizează instalarea alcalozei.

Bicarbonatul de sodiu se administrează oral, cîte 2 g odată. Este rezervat cazurilor de ulcer dureros, cu hiperaciditate marcată. Se foloseşte timp de cîteva zile, în asociaţie cu antiacide neutralizante (pentru a evita dozele prea mari), cu care apoi se continuă tratamentul.

Alte alcalinizante mai puţin utilizate sînt **fosfatul disodic, fosfatul trisodic, acetatul de sodiu, citratul de sodiu şi lactatul de sodiu.**

13.2.2. ANTIACIDELE NEUTRALIZANTE

Oxidul de magneziu (*magnezie calcinată, magnezia usta*) este antiacidul cu potenţa cea mai mare: 1 g neutralizează 432 ml acid clorhidric 0,1 N, cu formarea de clorură de magneziu. În doze excesive provoacă o slabă alcalinizare a mediului gastric, dar nu poate fi cauză de alcaloză (de aceea nu este considerat ca antiacid alcalinizat). În intestin se transformă în majoritate în carbonat de magneziu insolubil. Micile cantităţi de ioni de magneziu exercită *acţiune laxativă* de tip osmotic. Absorbţia intestinală a magneziului este minimă, dar la bolnavii cu insuficienţă renală severă se pot acumula în organism cantităţi toxice, care deprimă sistemul nervos central.

Oxidul de magneziu se administrează în doză de 250—500 mg. Pentru a evita acţiunea laxativă se recomandă asocierea cu carbonatul de calciu sau hidroxidul de aluminiu. Oxidul de magneziu poate fi folosit şi ca laxativ, în doză de 5—10 g.

Peroxidul de magneziu (*peromag*$^{+}$) este utilizat limitat ca antiacid şi ca antiseptic intestinal (eliberează oxigen născînd). **Hidroxidul de magneziu** are proprietăţi antiacide de tip neutralizant. Poate fi folosit şi în scop laxativ, mai ales la copii, sub formă de suspensie apoasă — *lapte de magnezia.* **Carbonatul de magneziu** neutralizează acidul clorhidric, cu eliberare de CO_2; are proprietăţi laxative. **Trisilicatul de magneziu** este alt antiacid neutralizant. Fiind o pulbere insolubilă are proprietăţi adsorbante cînd este administrat în exces. Prin ionii de magneziu exercită oarecare efect laxativ.

Carbonatul de calciu, o sare insolubilă, neutralizează acidul clorhidric din stomac, eliberînd CO_2. Cantitatea de 1 g neutralizează 210 ml acid

Scanned with OKEN Scanner

clorhidric 0,1 N. Aciditatea gastrică nu poate fi total suprimată: pH-ul creşte la 4,5—5, valori care sînt suficiente pentru a împiedica activitatea peptică. Dacă administrarea se face la intervale prea mari, diminuarea acidităţii poate fi urmată de hipersecreţia reactivă de acid clorhidric. În intestin se formează din nou carbonat de calciu, care adăugat celui rămas din stomac, acţionează ca o pulbere adsorbantă şi protectoare, micşorînd peristaltismul şi întărind scaunul. Efectul constipant poate fi intens, dacă antiacidul se foloseşte imediat după o hemoragie digestivă, cînd tranzitul este mult întîrziat.

Calciul din carbonat se absoarbe în proporţie relativ mare — 7-37% — putînd fi cauză de hipercalcemie, mai ales la renali, fapt pentru care utilizarea cronică impune prudenţă şi trebuie făcută sub controlul periodic al calciului seric. Administrarea prelungită, mai ales în asociere cu bicarbonatul de sodiu, în condiţiile unui regim bogat în lapte şi la bolnavii cu insuficienţă renală, poate fi cauză de alcaloză hipercalcemică şi nefrocalcinoză cu azotemie — aşa-numitul *sindrom „lapte-alcalii"*.

Carbonatul de calciu utilizat terapeutic se prepară prin sinteză — *carbonat de calciu precipitat* — sau prin purificarea cretei — *cretă preparată*. Doza pentru o dată este de 1—4 g. Efectul constipant poate fi evitat prin asociere cu oxidul de magneziu.

Fosfatul de calciu este un antiacid neutralizant, folosit rareori. Poate fi indicat ca sursă de calciu şi fosfor (în sarcină, lactaţie, tetanie hipocalcemică. **Hidroxidul de calciu**, sub formă de soluţie apoasă — *apa de var* — — este utilizată limitat ca antiacid. Datorită acţiunii adstringente este indicat atît în unele boli de piele (local) cît şi ca antidiareic (mai ales la copii).

Hidroxidul de aluminiu este un compus insolubil, cu proprietăţi antiacide neutralizante: 1 g hidroxid de aluminiu uscat neutralizează aprox. 250 ml acid clorhidric 0,1 N. Clorura de aluminiu, rezultată din reacţie, exercită o acţiune adstringentă slabă asupra mucoasei gastrice, inhibînd în oarecare măsură secreţia clorhidropeptică. Valoarea pH-ului gastric creşte pînă la 4, ceea ce diminuează considerabil activitatea pepsinei. În plus, ionii de aluminiu au oarecare acţiune antipeptică, inactivînd direct enzima. În intestin se formează hidroxid şi fosfat de aluminiu insolubile, care prin acţiune adsorbantă şi protectoare au *efect constipant*. Fixarea fosfaţilor reduce absorbţia acestora, de aceea tratamentul îndelungat poate provoca deficit de fosfor.

Hidroxidul de aluminiu se foloseşte sub formă de gel — *hidroxid de aluminiu coloidal* — şi sub formă *uscată*, în doză de 8—30 ml pentru primul şi 0,4—2 g pentru cel de al doilea.

Fosfatul de aluminiu are proprietăţi asemănătoare hidroxidului, dar este mai slab antiacid. Este de preferat atunci cînd trebuie evitată pierderea de fosfaţi. **Sodiu glucaldratul** (*sodium glucaldrate*), dihidroxialuminat de sodiu gluconat şi **sucraloxul** (*sucraloxum*), un polimer de zaharoză şi hidroxid de aluminiu, sînt antiacide neutralizante cu acţiune lentă şi prelungită.

Scanned with OKEN Scanner

13.3. PULBERILE ADSORBANTE ŞI PROTECTOARE

O serie de pulberi insolubile, administrate intern în doze mari, sînt reputate a exercita acţiune protectoare asupra mucoasei gastrice, acţionînd ca *„pansament gastric"*. Eficacitatea în boala ulceroasă este îndoielnică. Au *efect contipant.*

Bismutul subcarbonic şi bismutul subnitric sînt săruri insolubile, cu proprietăţi antiacide neglijabile. Se administrează ca pansament gastric, cîte 5 g de 2—3 ori/zi, pe stomacul gol. Dozele obişnuite au efect constipant, dar cantităţile mai mari de 20 g au uneori efect laxativ (prin creşterea conţinutului intestinal). Scaunul, de culoare închisă, simulează melena.

În anumite condiţii (supradozare, administrare la copii, obstacol în progresiunea conţinutului intestinal), bismutul subnitric poate provoca fenomene toxice — methemoglobinemie, colaps — care se datoresc absorbţiei de nitriţi solubili, formaţi prin reducerea nitraţilor insolubili sub influenţa florei intestinale. Preparatele de bismut pot provoca cefalee; în ultimul timp s-au descris encefalopatii mioclonice provocate de dozele mari ale unor săruri de bismut (mecanismul nu este cunoscut).

Caolinul (*bolus alba*), silicat de aluminiu hidratat natural obţinut prin purificarea argilei, este folosit în doză de 5—15 g ca pansament gastric. Are efect constipant.

13.4. SUBSTANŢELE PROTECTOARE CU EFECT DE TIP MUCINIC

Carbenoxolona, un derivat triterpenic obţinut din *acidul glicirizinic* (glicozidă din rădăcina de *licviriţie* sau *reglissă*), favorizează vindecarea ulcerului gastric, fiind de ales în cazurile în care antiacidele nu sînt eficace. Administrată în doză de 100 mg de 3 ori/zi în prima săptămînă, apoi 50 mg de 3 ori/zi, poate ameliora starea bolnavilor în cîteva zile. Există preparate care eliberează compusul activ la nivelul duodenului, dar eficacitatea în ulcerul duodenal este mai slabă. Efectul terapeutic se datoreşte probabil *stimulării secreţiei de mucus* protector de către mucoasă.

Ca şi alte preparate de licviriţie, carbenoxolona are efecte nedorite de tip *mineral-corticoid:* poate provoca retenţie hidrosalină cu edeme, chiar hipertensiune şi insuficienţă cardiacă, favorizează pierderea de potasiu prin urină (uneori este necesară suplimentarea de potasiu, mai ales cînd se administrează diuretice pentru combaterea edemului). Corespunzător, carbenoxolona este contraindicată la hipertensivi, cardiaci şi în toate situaţiile în care retenţia hidrosalină este dăunătoare; de asemenea, trebuie evitată la bolnavii sub tratament digitalic şi folosită cu

Scanned with OKEN Scanner

grijă la bătrîni. În general, tratamentul nu trebuie prelungit mai mult de 3 luni.

Există preparate de *licviriție deglicirizinate*, care nu produc retenție hidrosalină. Eficacitatea în boala ulceroasă este în curs de evaluare.

Sulfatul de galactan (*ebimar*), un poliozid sulfatat obținut prin depolimerizarea *carrageeninei* (polizaharid natural extras din alga marină *Chondrus*), are proprietăți adezive și protectoare, adsorbante, antipeptice și mucigene, acționînd ca pansament gastric. Eficacitatea în boala ulceroasă este discutabilă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BULIGESCU L. — Alcalinele preferabile în ulcerul gastroduodenal, *Viața med.*, 1970, 10, p. 461; DOLL R. — Carbenoxolone treatment of gastric ulcer, *Gut*, 1968, *6*, 113; FORDTRAN J. S., COLLYNS F. — Antacid pharmacology in duodenal ulcer, *New Engl. J. Med.*, 1966, *274*, p. 921; FRIEND D. G. — Gastrointestinal anticholinergic drugs, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1963, *4*, p. 559; KIRSNER J. B., PALMER W. L. — Treatment of peptic ulcer, *Amer. J. med.*, 1960, *29*, p. 793; OPROIU C. — Utilizarea antiacidelor în tratamentul ulcerului duodenal și gastric, *Produse farmaceutice*, 1970, p. 25; PIPER D. W. — Antacid and anticholinergic drug therapy of peptic ulcer, *Gastroenterology*, 1967, *52*, p. 1009; SODEMAN W. A., AUGUR N. A., POLLARD H. M. — Physiology and pharmacology of belladonna therapy in acid-peptic disease, *Med. Clin. N. Amer.*, 1969, *53*, p. 1379; STROESCU V. — Medicația inhibitoare și inactivatoare a secreției gastrice, *Med. Internă (Buc.)*, 1965, 9, p. 1119.

14. ANTIVOMITIVELE

Antivomitivele sau antiemeticele sînt substanțe capabile să împiedice voma. Unele antivomitive sînt eficace și în răul de mișcare.

14.1. ANTIVOMITIVELE CU ACȚIUNE CENTRALĂ, MEDICAMENTELE ACTIVE ÎMPOTRIVA RĂULUI DE MIȘCARE

Majoritatea antivomitivelor acționează prin deprimarea formațiunilor bulbare care intervin în actul vomei: zona chemoreceptoare declanșatoare a vomei — ZCD (responsabilă de declanșarea vomei de către unele

Scanned with OKEN Scanner

substanţe emetice) şi/sau centrul vomei. Ele reprezintă o medicaţie simptomatică, utilă profilactic sau curativ în vărsăturile de sarcină, vărsăturile postoperatorii şi post-anestezie generală, vărsăturile din boala de iradiaţie, ca şi cele provocate de diferite substanţe medicamentoase sau toxice. Eficacitatea se traduce prin înlăturarea senzaţiei de greaţă, opri-

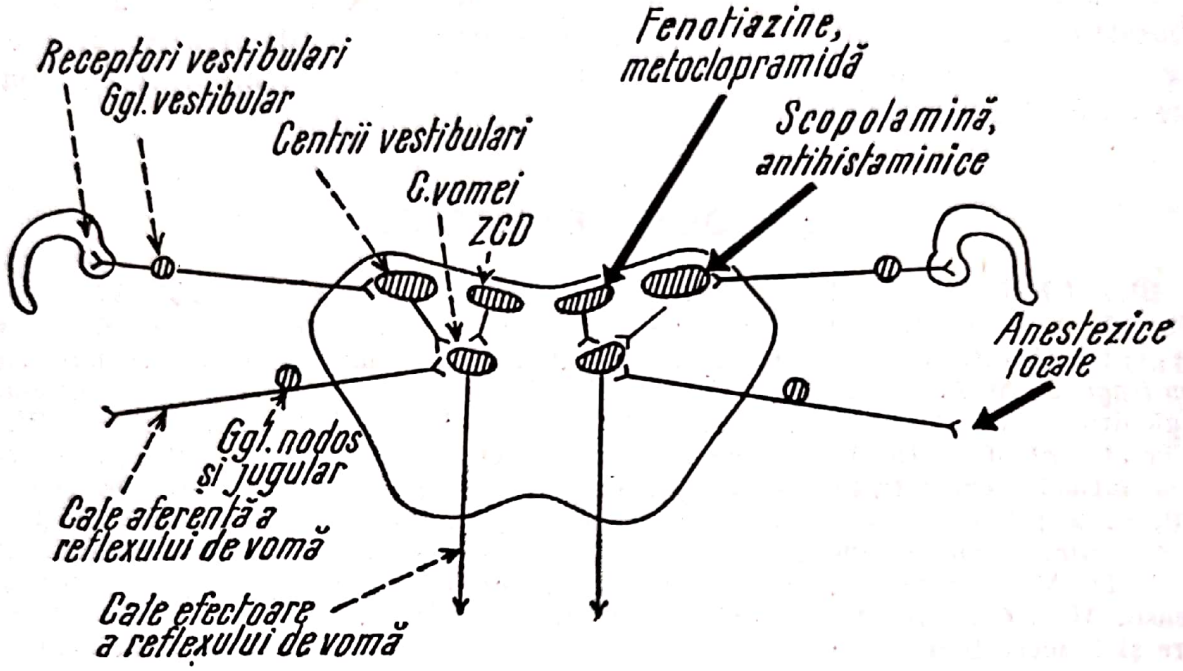


Fig. 46. **Locul de acţiune a substanţelor antivomitive.**

rea vomei, ca şi evitarea complicaţiilor sale mecanice (hemoragii gastrice, ruptură esofagiană, desfacerea plăgii operatorii) sau metabolice (deshidratare, alcaloză metabolică, malnutriţie). Tratamentul antivomitiv nu trebuie să interfere cu funcţia de apărare a actului vomei (expulzarea unor toxice, semnal pentru anumite boli).

Parte dintre antivomitivele centrale sînt utile pentru combaterea simptomelor bolii de mişcare, ale labirintitei acute sau cronice, ale sindromului Ménière. Eficacitatea a fost dovedită prin studii controlate, efectuate la cei supuşi răului de mare, cît şi în condiţii experimentale — stimulare labirintică calorică, prin rotaţie, prin legănare, experimente în camera cu rotaţie lentă. Efectele favorabile se datoresc deprimării aparatului vestibular, respectiv împiedicării descărcărilor acestuia, care radiază către porţiunile adiacente ale sistemului reticular şi centrul vomei.

a) **Compuşii fenotiazinici** cu proprietăţi neuroleptice sînt în majoritate *antivomitive foarte active.* Ei acţionează prin *deprimarea ZCD.* Deoarece provoacă frecvent efecte nedorite, sînt de ales pentru tratamentul de scurtă durată sau în cazurile de vărsături rezistente la alte antivomitive. În greţurile şi vărsăturile postoperatorii sînt

utilizaţi mai ales profilactic, realizînd o protecţie practic totală; această indicaţie impune prudenţă, considerînd pericolul hipotensiunii şi efectul de prelungire a somnului postanestezic. În voma din boala de iradiaţie fenotiazinele sînt eficace atît profilactic (se administrează imediat înaintea iradierii), cît şi curativ. Rezultate foarte bune se obţin şi în vărsăturile toxice — medicamentoase, uremice etc.; la bolnavii cu cancer care fac tratament cu azotiperite, derivaţii de fenotiazină administraţi imediat înaintea citotoxicului împiedică, de cele mai multe ori, efectul vomitiv al acestuia. În vărsăturile de sarcină fenotiazinele nu sînt avantajoase, deoarece tratamentul prelungit este însoţit de reacţii adverse, uneori importante; ele sînt rezervate numai situaţiilor în care alte antivomitive s-au dovedit inactive. Eficacitatea fenotiazinelor în răul de mişcare este slabă. Considerînd efectul de favorizare a convulsiilor, epilepsia şi eclampsia reprezintă contraindicaţii.

Clorpromazina (*chlorpromazin hydrochlorid, clordelazin*$^{+}$) se foloseşte profilactic, oral 2—5 mg de 3 ori/zi, sau curativ, intramuscular 25—50 mg. Poate provoca sedare intensă, hipotensiune şi foarte rar agranulocitoză.

Proclorperazina (*prochlorperazine, emetiral*$^{+}$, *stemetil*) este eficace în doză de 5—10 mg. Scade mai puţin presiunea arterială, dar poate declanşa reacţii extrapiramidale; agranulocitoza este foarte rară.

Tietilperazina (*thietylperazin dimaleinat, torecan*), în doză de 10 mg, este eficace atît ca antiemetic cît şi pentru combaterea răului de mişcare şi a vertijului.

Perfenazina (*perphenazin, trilafon*), activă ca antiemetic în doză de 2—5 mg, provoacă rareori hipotensiune şi foarte rar agranulocitoză, dar riscul reacţiilor extrapiramidale este comparativ mare.

b) **Scopolamina,** alcaloid din *Hyosciamus niger,* şi în mai mică măsură alte substanţe parasimpatolitice, este foarte activă pentru *combaterea răului de mişcare* şi a vertijului din sindromul Ménière. Acţionează prin *deprimarea centrilor vestibulari,* probabil ca urmare a interferenţei cu funcţia acetilcolinei la anumite sinapse centrale.

Deoarece efectele nedorite — *fenomene atropinice, deprimare centrală* — sînt supărătoare la repetarea dozelor, scopolamina este de ales atunci cînd este suficientă o singură doză. De obicei se administrează 0,3—0,6 mg înaintea expunerii la mişcări brutale pe o perioadă scurtă — efectul durează 2—3 ore. Este avantajoasă asocierea cu *amfetamină* (5—10 mg) sau *efedrină* (50 mg), amine cu acţiune simpatomimetică şi stimulantă centrală, care acţionează sinergic cu scopolamina în răul de mişcare şi combat efectul deprimant al acesteia. Ca toate parasimpatomimeticele, scopolamina este contraindicată în glaucom, la bolnavii cu hipertrofie de prostată şi la cei cu stenoză pilorică.

Scanned with OKEN Scanner

c) **Metoclopramida**+ (*metoclopramidum, primperan, reglan*), derivat de benzamidă asemănător structural cu procainamida, este un *antivomitiv foarte activ*, cu o eficacitate comparabilă celei a fenotiazinelor. Acţionează prin deprimarea ZCD. *Favorizează golirea stomacului*, stimulînd peristaltismul şi relaxînd sfincterul piloric — acest efect este antagonizat de atropină. Dozele mari pot provoca reacţii extrapiramidale.

Se administrează oral, 10 mg la fiecare 8 ore. La nevoie se poate injecta intramuscular sau intravenos, în aceleaşi doze. Este indicată în voma postoperatorie, voma din cadrul bolii de iradiaţie şi voma medicamentoasă. De asemenea, poate fi folosită pentru uşurarea tubajului duodenal şi a examenului radiologic gastrointestinal, ca şi în toate situaţiile în care este necesară grăbirea golirii stomacului.

Trimetobenzamida (*trimethobenzamide, tigan*) este alt derivat de benzamidă cu acţiune antivomitivă centrală. Efectul este de lungă durată. Nu are proprietăţi sedative. Poate fi utilă în vărsăturile de sarcină, mai ales în asociaţie cu piridoxina. Eficacitatea este slabă în voma postoperatorie şi în cea din cadrul bolii de iradiaţie.

d) **Antihistaminicele** sînt *antivomitive* mai puţin active decît neurolepticele fenotiazinice, dar au faţă de acestea avantajul că efectele nedorite sînt mai puţin importante. Sînt utilizate în vărsăturile de sarcină, ca modalitate iniţială de tratament (dacă antihistaminicul se dovedeşte ineficace se poate trece la un derivat fenotiazinic). O altă indicaţie este *răul de mişcare*, unde antihistaminicele sînt de ales în cazul expunerii la mişcări de intensitate slabă şi de lungă durată. De asemenea sînt utile în labirintita acută, cronică şi în sindromul Ménière. Ca mecanism de acţiune, antihistaminicele *deprimă funcţia vestibulară şi centrul vomei*, probabil datorită acţiunii antiacetilcolinice centrale.

Prometazina (*promethazin hydrochlorid, phenergan, romergan*+), un antihistaminic cu nucleu fenotiazinic, este foarte eficace în răul de mişcare. Provoacă frecvent *somnolenţă*, poate scădea presiunea arterială; s-au semnalat şi cazuri, foarte rare, de agranulocitoză. Se administrează obişnuit oral, 10—25 mg de 2—3 ori/zi; efectul se menţine 8—12 ore. Este avantajoasă asocierea cu *amfetamină* (5—10 mg) sau *efedrină* (50 mg), care potenţează efectul antivomitiv şi combat somnolenţa.

Meclozina (*meclozini hydrochloridum, meclizine hydrochloride*) un antihistaminic cu nucleu piperazinic, este eficace ca antivomitiv şi în răul de mişcare, avînd avantajul acţiunii de lungă durată — sînt suficiente 1—2 doze/zi. Efectul sedativ este slab. Deoarece s-au semnalat efecte teratogene la animalele de laborator, este bine să fie evitată în primul trimestru de sarcină (deşi la om nu au fost semnalate accidente de acest tip).

Dimenhidrinatul (*dimenhydrinate*), o sare a *difenhidraminei* (*benadryl*) cu *teofilina*, este larg folosit în răul de mişcare şi ca antivomitiv. Durata efectului este de 4—6 ore. Este puternic sedativă.

Scanned with OKEN Scanner

14.2. ANTIVOMITIVELE CU ACȚIUNE PERIFERICĂ

O serie de substanțe sînt capabile să atenueze grețurile și vărsăturile de natură reflexă, acționînd local la nivelul stomacului și intestinului. Eficacitatea terapeutică reală este obișnuit slabă.

Procaina clorhidrică, în soluție 1%, administrată oral cîte 1—3 linguri odată, realizează hipoestezia mucoasei gastrice și poate suprima voma declanșată prin iritația mucoasei.

Preparatele de *mentă*, *melissă* și alte *carminative*, folosite intern sub formă de hidrolate, favorizează eliminarea gazelor din intestin și contribuie la atenuarea senzației de greață și a vomei, cînd acestea sînt datorite distensiei intestinale. La eficacitatea terapeutică, de obicei slabă, contribuie efectul psihic, provocat de gustul și mirosul aromatic.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BORISON H. L., WANG S. C. — Physiology and pharmacology of vomiting, *Pharmacol. Rev.*, 1953, *5*, 193; BRAND J. J., PERRY W. L. M. — Drugs used in motion sickness, *Pharmacol. Rev.*, 1966, *18*, 895; HASKINS D. W., KEAN B. H. — Drugs for travelers, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1963, *4*, 673; MONEY K. E. — Motion sickness. *Physiol. Rev.*, 1970, *50*, 1; WANG S. C. — Emetic and antiemetic drugs, in Physiological Pharmacology, red. Root W. S., Hoffmann F. G., v. 2, *Academic Press*, N. Y., 1965; WINTERS H. S. — Antiemetics in nausea and vomiting of pregnancy, *Obstet, Gynec.*, 1961, *18*, 753; WOOD C. D., GAYBRIEL A. — A theory of motion sickness based on pharmacological reactions, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1970, *11*, 621.

15. PURGATIVELE ȘI ANTIFLATULENTELE

15.1. PURGATIVELE

Purgativele sînt substanțe, care administrate oral (sau rectal), provoacă sau ușurează evacuarea conținutului intestinal.

Purgativele cu acțiune blîndă, care ușurează evacuarea unui scaun de consistență obișnuită, sînt cunoscute sub denumirea de *laxative*, iar

Scanned with OKEN Scanner

cele cu acţiune brutală, care provoacă eliminarea de scaune apoase, însoţite de colici şi fenomene enterocolitice acute, sînt numite *drastice*.

Acţiunea se datoreşte fie creşterii peristaltsmului intestinal prin stimularea chimic iritativă a mucoasei — *purgative iritante*, sau prin distensia peretelui intestinal — *purgative de volum*, fie înmuierii şi uşurării progresiunii conţinutului intestinal — *purgative de progresie*.

Purgativele sînt indicate în constipaţia ocazională — de ex. după boli acute care impun repaus la pat şi dietă restrictivă, sau după anumite medicamente (morfină, codeină, efedrină, amfetamină, atropină etc.). În constipaţia habituală trebuie folosite limitat şi numai după ce au fost încercate alte măsuri — dietă bogată în reziduuri neabsorbabile sau în coloizi hidrofili, exerciţii fizice — care evită inconvenientele administrării prelungite de purgative. Alte indicaţii sînt afecţiunile în care este necesar ca scaunul să aibă o consistenţă moale — în hemoroizi sau atunci cînd efortul de defecaţie trebuie evitat — de ex. în hernie sau în insuficienţa cardiacă. Examenul radiologic în sfera abdominală impune uneori golirea prealabilă a intestinului prin purgative. În anumite intoxicaţii acute purgativele grăbesc eliminarea toxicului.

Purgativele folosite fără discernămînt pot accentua constipaţia. Golirea colonului este urmată uneori de 2—3 zile de constipaţie, timp necesar ca intestinul să se umple din nou şi să-şi reia activitatea peristaltică. În această perioadă bolnavii sînt tentaţi să-şi administreze alte doze purgative, ceea ce în cele din urmă închide un cerc vicios. De asemenea purgativele tind să accentueze preocuparea pentru un scaun zilnic, care poate căpăta aspect nevrotic. Folosirea excesivă de purgative iritante, poate duce mai ales la bătrîni, la pierdere de apă şi de electroliţi, uneori cu fenomene de hipokaliemie, sau la fenomene de malabsorbţie cu pierdere marcată de proteine. Dozele mari (cîteodată chiar cele obişnuite) provoacă colici. Unele purgative sînt capabile să stimuleze motilitatea uterină, favorizînd avortul. Cele care se elimină prin lapte provoacă diaree la sugari.

Purgativele trebuie evitate în caz de dureri abdominale nediagnosticate şi în bolile inflamatorii ale intestinului. Ele sînt contraindicate în obstrucţia intestinală şi în apendicita acută. Sarcina aproape de termen, ca şi alte situaţii în care există pericol de avort, perioada de alăptare, reprezintă alte contraindicaţii pentru anumite purgative.

15.1.1. PURGATIVELE DE VOLUM

a) **Coloizi hidrofili şi fibre nedigerabile.** Anumite preparate vegetale conţin coloizi hidrofili, care se umflă cu apa, mărind conţinutul intestinului şi stimulînd reflex peristaltismul. Fibrele vegetale nedigerabile măresc de asemenea conţinutul intestinal şi stimulează mecanic receptorii

Scanned with OKEN Scanner

din mucoasă. Aceste substanţe au acţiune blîndă, dînd scaunului o consistenţă moale. Ele sînt utile în boala diverticulară a colonului, în sindromul de colon iritabil, la bolnavii cu colostomie sau ileostomie; de asemenea se folosesc în constipaţia ocazională (de ex. după boli acute) şi în anumite cazuri de constipaţie habituală (se recomandă doze mici, la mese). Administrarea repetată, fără o cantitate suficientă de apă, poate fi cauză de obstrucţie intestinală (mai ales dacă peristaltismul este slab sau coexistă factori mecanici favorizanţi).

Agarul (*geloză*), un extract preparat din diferite specii de *Gelidium* şi alte alge marine, ca şi **extractul de Chondrus** (*carrageenină, galcorin*$^{+}$), sînt coloizi hidrofili, care administraţi în doze de 4—16 g, acţionează ca laxative de volum. **Seminţele de in** (*semen lini*), 1—2 linguriţe în apă, se umflă formînd un gel vîscos, care are proprietăţi laxative; la fel se comportă **semen psylli.**

Metilceluloza şi carboximetilceluloza sodică sînt de asemenea folosite ca laxative de volum, administrîndu-se sub formă de granule sau tablete, cîte 1—4 g/zi, fracţionat.

b) **Purgative saline.** O serie de săruri, administrate oral în soluţie, nu se absorb şi reţin echivalentul osmotic de apă, ceea ce duce la mărirea conţinutului intestinal, cu stimularea reflexă a peristaltismului. Purgativele saline sînt utile atunci cînd este necesară golirea rapidă a intestinului, de ex. în intoxicaţii.

Sulfatul de magneziu administrat oral, 15—20 g în soluţie izotonă, declanşează purgaţia în 2—3 ore. Dacă se foloseşte soluţia hipertonă, purgaţia survine după 6—10 ore, timp necesar atragerii apei în intestin. Soluţia hipertonă are proprietăţi deshidratante, utile de exemplu pentru scăderea presiunii intracraniene. În caz de leziuni intestinale întinse, cînd nu s-a produs evacuarea, sau la bolnavii cu insuficienţă renală, se pot acumula în organism cantităţi mari de ioni de magneziu, care provoacă sedare şi chiar fenomene grave de deprimare centrală.

Sulfatul de sodiu, citratul de magneziu (intră în compoziţia *limonadei Rogé*), **tartratul de sodiu şi potasiu** sînt alte purgative saline.

15.1.2. PURGATIVELE DE PROGRESIE

Oleul de parafină, administrat oral, 15—30 ml, exercită acţiune laxativă. Nu este digerat şi practic nu se absoarbe, înmuind conţinutul intestinal, uşurîndu-i progresia şi evacuarea. Ingestia este neplăcută pentru unii bolnavi. Parte din cantitatea administrată se poate scurge rectal, pătînd lenjeria. Administrarea prelungită poate interfera absorbţia vitaminelor liposolubile. Oleul de parafină este indicat pentru înmuierea scaunului, în cazuri de hemoroizi, fisuri anale sau intervenţii pe anus, ca şi la cardiaci (pentru evitarea efortului de defecaţie); sub formă de

Scanned with OKEN Scanner

clismă, este util pentru înmuierea şi uşurarea eliminării fecaloamelor. Poate fi folosit şi în constipaţia ocazională sau în cea habituală.

Dioctilsulfosuccinatul de sodiu (*sintolax*$^+$, *viforlax*) este o substanţă tensioactivă, care acţionează în colon ca agent de dispersie, înmuind scaunul. Se foloseşte ca laxativ, 60—400 mg.

15.1.3. PURGATIVELE IRITANTE

Oleul de ricin, obţinut din seminţele de *Ricinus communis*, eliberează în intestinul subţire *acid ricinoleic*, care se saponifică. Ricinoleatul irită mucoasa, creşte peristaltismul şi grăbeşte tranzitul în intestinul subţire; după 2—6 ore se elimină un scaun apos. Acţiunea purgativă este limitată de absorbţia compusului activ. După purgaţie survine uneori constipaţie.

Oleul de ricin are gust neplăcut, de aceea se administrează cu diferite corective. Deşi provoacă rareori colici intestinale, iritaţia este suficientă pentru a declanşa uneori travaliul în sarcina apropiată de termen.

Se administrează oral, 5—20 ml, fiind util atunci cînd este necesară evacuarea rapidă a intestinului — de exemplu în vederea pregătirii examenului radiologic al rinichiului sau colonului, ca şi pentru eliminarea toxicelor. Este avantajos la copii şi la bătrîni, care îl suportă bine.

Purgativele antrachinonice sînt reprezentate de o serie de produse vegetale, dintre care sînt oficinale în ţara noastră **frangula** (scoarţa de *Rhamnus frangula* sau cruşin), **rhubarba** (rizomul şi rădăcina de *Rheum* sau revent şi **aloes-ul** (sucul uscat de *Aloe*).

Purgativele din această grupă acţionează stimulant la nivelul colonului prin conţinutul în derivaţi antrachinonici, cum sînt *emodina* şi *acidul crizofanic*. Ele provoacă, după 6—10 ore de la administrarea orală, evacuarea unui scaun format. Pot fi cauză de colici şi pot declanşa avortul (mai ales aloes-ul). Mici cantităţi se elimină prin lapte, provocînd diaree la sugari. Acidul crizofanic colorează urina alcalină în roşu.

Indicaţiile sînt limitate — constipaţie ocazională, cazuri selecţionate de constipaţie habituală, pregătirea examenului radiologic.

Fenolftaleina (*phenolftalein, ciocolax*$^+$), substanţă de sinteză înrudită cu antrachinonele, provoacă purgaţie după 4—8 ore de la administrare, datorită stimulării directe a colonului. Se absoarbe în parte din intestin şi se excretă prin bilă, intrînd în ciclul enterohepatic, ceea ce-i prelungeşte acţiunea. Colorează în roşu urina alcalină. S-au semnalat rareori erupţii cutanate. Doza terapeutică este de 50—300 mg.

Oxifenisatina (*oxyphenisatin, bidolax, fenisan*$^+$, *isacen*), compus asemănător fenolftaleinei, provoacă scaun la 6—12 ore de la administrarea orală şi la o oră după introducerea rectală. Poate fi cauză de colici şi iritaţie rectală; s-au semnalat cîteva cazuri grave de hepatită şi icter — oxifenisatina este contraindicată în bolile hepatice.

Scanned with OKEN Scanner

15.2. ANTIFLATULENTELE

Medicamentele încadrate sub această denumire sînt capabile să îndepărteze excesul de gaze acumulat în stomac şi intestin, acţionînd prin *proprietăţile adsorbante, antispumante,* sau prin *stimularea peristaltismului.*

Cărbunele medicinal (*carbo medicinalis*$^+$) este un cărbune vegetal activat, cu *proprietăţi adsorbante* marcate. Se foloseşte, în doze de 2—8 g/zi (fracţionat), în tratamentul flatulenţei, distensiei intestinale şi diareei, acţionînd prin adsorbţia diferitelor substanţe nocive din conţinutul intestinal. Poate fi util în intoxicaţiile cu alcaloizi.

Dimeticona (*dimethicone*), dimetilpolisiloxanul, este o *siliconă* cu proprietăţi hidrofobe şi tensiune superficială joasă, care acţionează ca *agent antispumant.* Administrată oral, este utilă în tratamentul flatulenţei, în dispepsii şi pentru eliminarea gazelor din intestin, înaintea examenului radiologic. Se foloseşte obişnuit sub formă de **simeticonă** (*simethicone*), o mixtură de dimeticone lichide cu adaos de pulbere de bioxid de siliciu, care creşte activitatea antispumantă. Doza recomandată este de 50 mg — 1,5 g/zi. Se poate asocia cu antiacidele sau cu fermenţii digestivi.

Carminativele sînt preparate vegetale cu gust şi miros aromatic şi acţiune iritantă locală slabă, datorite *oleurilor volatile* şi altor substanţe pe care le conţin. Hidrolatele, ceaiurile, esenţele de *mentă, melisă, anason, fenicul, coriandru, angelică* nu au făcut obiectul unor studii farmacologice îngrijite, dar practica medicală le atribuie proprietatea de a favoriza absorbţia şi eliminarea gazelor acumulate în stomac şi intestin, efecte eupeptice (creşterea apetitului, ameliorarea digestiei) şi antivomitive. Sînt folosite ca medicaţie adjuvantă în stări diseptice cu flatulenţă. Eficacitatea reală este slabă.

Neostigmina (*neostigmin, miostin*$^+$), un *anticolinesterazic* de sinteză, stimulează musculatura gastrointestinală. Este recomandată (în injecţii subcutanate, cîte 0,25—1 mg la intervale de 6 ore), pentru tratamentul distensiei abdominale şi al atoniei gastrointestinale postoperatorii. De asemenea, poate fi utilă (oral, cîte 15 mg de 4 ori/zi) în cazuri de constipaţie rebelă, la bătrîni sau după ganglioplegice. Stimularea musculaturii vezicii urinare o indică în atonia vezicală postoperatorie.

Neostigmina este contraindicată atunci cînd există un obstacol în progresia conţinutului intestinal, cum este cazul în ocluzia mecanică; dacă rectul este umplut cu fecaloame, acestea trebuie evacuate prin clismă. Adenomul de prostată reprezintă o altă contraindicaţie.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Below the belt (purgative abuse), *Lancet*, 1971, *2*, 253; RAWSON M. D. — Cathartic colon, Lancet, 1966, *1*, 1121. TAINTER M. L. (red.) — The colon, its normal and abnormal physiology and therapeutics, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1954, *58*, 293. VAUGHAN WILLIAMS E. M. — The mode of action of drugs upon intestinal motility, *Pharmacol. Rev.*, 1954, *6*, 159.

16. ANTISPASTICELE ŞI ANTIDIAREICELE

16.1. ANTISPASTICELE

Antispasticele sau spasmoliticele sînt substanţe care împiedică spasmul musculaturii netede. În uzul curent, termenul este limitat la medicamentele active faţă de spasmul musculaturii gastrointestinale, biliare şi a tractului urinar.

Antispasticele îşi pot datora acţiunea blocării stimulilor vegetativi excitomotori — *antispastice neurotrope;* astfel acţionează antispasticele *parasimpatolitice* sau *atropinice*. Antispasticele *musculotrope* sau *papaverinice* influenţează direct musculatura netedă.

16.1.1. ANTISPASTICELE PARASIMPATOLITICE

Parasimpatoliticele sînt antispastice la nivelul organelor cu musculatură netedă inervate excitomotor de către parasimpatic. Acţiunea se datoreşte blocării specifice a receptorilor colinergici muscarinici (situaţi pe membrana structurilor efectoare).

a) **Atropina** este un alcaloid conţinut în diferite plante solanacee: *Atropa belladonna* (mătrăgună) (*Hyosciamus niger* (măselariţă) şi *Datura stramonium* (laur). Forma nativă este *l-hiosciamina*, care se racemizează în cursul prelucrării farmaceutice, formînd atropina. Molecula cuprinde un acid organic complex — acidul tropic, şi un aminoalcool heterociclic — tropina sau tropanolul, unite esteric.

Scanned with OKEN Scanner

Studii făcute la voluntari normali şi la bolnavi cu afecţiuni gastro-intestinale au arătat că dozele terapeutice (0,6—0,8 mg subcutanat) scad tonusul, amplitudinea şi frecvenţa mişcărilor peristaltice ale stomacului, intestinului subţire şi colonului. De asemenea, este diminuată, în mare măsură, stimularea motorie provocată de parasimpaticomimetice şi morfină. Efectul se menţine 3—4 ore. Atropina nu relaxează cardiospasmul, iar spasmul piloric este influenţat variabil. Efectul antispastic asupra căilor biliare este slab; spasmul sfincterului Oddi este împiedicat. Căile urinare superioare sînt dilatate şi motilitatea ureterelor scade. Vezica urinară este relaxată, dar tonusul sfincterului vezical creşte. Tonusul şi motilitatea uterină sînt puţin influenţate. Musculatura netedă bronşică este relaxată. Efectul antispastic indică atropina în durerile ulceroase, în colita spastică, în colicele intestinale. Eficacitatea este mai slabă în colica nefretică şi îndoielnică în colica biliară. Atropina se asociază morfinei, atunci cînd aceasta este folosită pentru calmarea colicilor.

Relaxarea musculaturii netede intestinale explică constipaţia, care apare uneori în cazul tratamentului atropinic prelungit. Relaxarea musculaturii vezicale şi creşterea tonusului sfincterului vezicii urinare, constituie un efect nedorit care poate contribui la retenţia de urină. Atropina este contraindicată în acalazie, obstrucţia pilorică, ileusul paralitic, adenomul de prostată.

În afara efectului antispastic, atropina are numeroase alte efecte (analizate mai pe larg în alte capitole), unele folosite terapeutic, altele care apar ca nedorite:

— Inhibă activitatea secretorie a glandelor exocrine. Inhibarea secreţiei gastrice este utilă în boala ulceroasă. Inhibarea secreţiei salivare provoacă uscăciunea gurii, care uneori este foarte neplăcută şi poate fi cauză de disfagie şi greutate în vorbire.

— Produce midriază, cicloplegie şi creşte presiunea intraoculară. Efectul midriatic este folosit pentru examenul fundului de ochi şi în tratamentul iritelor. Midriaza şi cicloplegia, care apar mai ales în condiţiile aplicării locale, se menţin cîteva zile şi sînt însoţite de tulburarea vederii de aproape, uneori cu fotofobie şi cefalee. Creşterea presiunii intraoculare contraindică prescrierea atropinei în glaucom.

— Provoacă tahicardie şi poate diminua bradicardia digitalică. Datorită suprimării reflexelor vagale, este eficace în sindromul de hiperexcitabilitate a sinusului carotidian. Bolile cardiace, în care tahicardia poate fi dăunătoare, contraindică atropina.

— Combate unele simptome parkinsoniene şi este eficace moderat ca antivomitiv.

Atropina se absoarbe bine din intestin şi de la locul injectării. La om, jumătate din doza administrată se elimină prin urină ca atare, restul ca metaboliţi, dintre care 2% acid tropic.

Scanned with OKEN Scanner

Intoxicaţia acută cu atropină este mai frecventă la copii, survenind accidental în urma supradozării preparatelor medicamentoase sau a consumului de boabe de mătrăgună. Doza letală minimă este de 10—20 mg la copii şi 80 mg la adulţi. Simptomele, consecutive blocării parasimpatice şi stimulării, apoi paraliziei SNC, constau în: tahicardie, midriază, piele uscată congestivă şi caldă (uneori ca aspect de boală eruptivă), sete, nelinişte, excitaţie psihomotorie cu dezorientare, chiar delir. Moartea survine în comă, prin paralizia respiraţiei. Tratamentul se face cu spălături gastrice, ingestia de doze mari de cărbune medicinal, administrarea de sedative — diazepam, barbiturice —, injectarea de pilocarpină, metacolină sau neostigmină (antidoţi specifici), respiraţie artificială, împachetări umede.

Intoxicaţia cronică, care apare în cazul abuzului de preparate cu atropină, se manifestă prin erupţii cutanate şi diferite tulburări neurologice — dizartrie, tremor etc.

Atropina se foloseşte ca atare sau sub formă de preparate de beladonă. *Sulfatul de atropină*+ se administrează oral, rectal sau în injecţii (obişnuit subcutanat). Soluţia oficinală are concentraţia de 1‰. Doza pentru o dată este de 0,25—1 mg (0,25—1 ml). *Pulberea de frunze de beladonă* conţine alcaloizi totali 3‰, *extractul de beladonă* conţine alcaloizi 1,5%, iar *tinctura de beladonă* conţine alcaloizi 0,3‰; 0,3 mg atropină se găsesc în 100 mg pulbere, 20 mg extract sau 1 ml (46 picături) tinctură de beladonă.

b) **Substituienţii de atropină**, compuşi sintetizaţi după modelul molecular al acesteia, sînt antispastice active, considerate a avea acţiune mai electivă asupra musculaturii tractului digestiv şi genito-urinar. Au de asemenea acţiune antisecretorie. Efectele nedorite, asemănătoare celor ale atropinei, sînt mai puţin supărătoare la unii bolnavi, deşi aproape întotdeauna prezente la dozele deplin eficace. Contraindicaţiile sînt aceleaşi ca pentru atropină.

Ca relaţii structură-acţiune, compuşii cu azotul aminic au acţiune antispastică de tip parasimpatolitic, la care se adaugă o componentă musculotropă (papaverinică). Cuaternarizarea măreşte acţiunea parasimpatolitică, conferă oarecare acţiune ganglioplegică (care contribuie la eficacitate, accentuînd blocada parasimpatică) şi reduce componenta musculotropă a efectului relaxant. Aminele trec cu uşurinţă prin membrane, de aceea se absorb complet din intestin; spectrul farmacologic cuprinde şi efecte centrale (traversează bariera hemato-encefalică). Compuşii cuaternari trec mai greu prin membrane, absorbţia digestivă este incompletă, iar efectele centrale lipsesc.

Propantelina (*propanthelin bromid, neopepulsan, probanthine*) este o bază cuaternară de amoniu cu efect antispastic şi antisecretor prin

Scanned with OKEN Scanner

acţiune parasimpatolitică şi slab ganglioplegică. Administrată oral, ajunge sub formă activă în circulaţia sistemică în proporţie de 10—15%, raportul dintre dozele eficace oral şi parenteral fiind de cca 10/1; prezenţa alimentelor micşorează mult absorbţia din tubul digestiv. Dozele recomandate sînt de 15 mg de 3 ori/zi, plus 30 mg seara la culcare, oral — în stări spastice ale tractului digestiv şi ale căilor biliare, în boala ulceroasă. La nevoie — în colici intestinale, biliare, ureterale, în pancreatita acută — se injectează intramuscular 30—60 mg sau intravenos 30 mg (se poate repeta la fiecare 6 ore). Propantelina este contraindicată în glaucom şi în bolile cardiace severe.

Butilscopolamina (*buscopan, scobutil*$^+$), un derivat de scopolamină cu structură cuaternară de amoniu, are proprietăţi parasimpatolitice şi slab ganglioplegice. Este un antispastic activ la nivelul tractului digestiv şi urinar. Inhibă secreţiile salivară, gastrică şi pancreatică. În administrare orală — 10—20 mg de 4 ori/zi — este puţin eficace, absorbţia fiind limitată şi inegală. Injectată intramuscular sau intravenos lent, 10—20 mg o dată, este utilă în colici; de asemenea este folosită în cadrul examenului radiologic al tubului digestiv (relaxează cardia, pilorul, musculatura colonului). Are aceleaşi contraindicaţii ca atropina.

Alţi substituienţi de atropină cu proprietăţi antispastice şi antisecretorii sînt: **adifenina** (*adiphenin, trasentin*), **dimevamidul** (*dimevamidum sulfat, aminopentamide, centrine*), **amprotropina** (*amprotropine, syntropan*), **dicicloverina** (*dicycloverin hydrochlorid, dicyclamine, bentyl*), care au structură aminică şi **metantelina** (*methantelinum bromid, banthine, pepulsan*), **difemanilul** (*diphemanil methysulfat, tral*), **metscopolamina bromură** (*methscopolamine bromide, pamine*), **oxifenoniul** (*oxyphenonium bromid, antrenyl, helkamon*), **triciclamolul** (*tricyclamol, elorine*), care sînt baze cuaternare de amoniu.

16.1.2. ANTISPASTICELE MUSCULOTROPE

Papaverina, alcaloid izochinolinic conţinut în opiu, dar realizat şi prin sinteză, este un antispastic musculotrop. Efectul slab, nu poate depăşi spasmul morfinic al sfincterului Oddi sau bronhospasmul provocat prin metacolină la astmatici. Are acţiune vasodilatatoare. Administrată oral, este practic lipsită de efecte nedorite; injectarea intravenoasă poate provoca aritmii.

Dozele recomandate sînt de 60—100 mg oral şi 40 mg subcutanat sau intravenos. Deşi mult folosită, eficacitatea ca antispastic este redusă.

Aminofilina (*miofilin*$^+$), un complex de teofilină cu etilen-diamina, are efect antispastic musculotrop relativ slab. Este folosită mai ales ca bronhodilatator.

Scanned with OKEN Scanner

16.2. ANTIDIAREICELE

În această grupă sînt cuprinse medicamente capabile să combată simptomatic diareea, liniştind peristaltismul intestinal. Unele acţionează asupra musculaturii netede, altele protejează mucoasa intestinală de stimulii iritanţi. Inhibarea secreţiilor digestive şi adsorbţia unor produşi nocivi pot contribui la beneficiul terapeutic.

Antidiareicele sînt folosite în diareea cronică a unor dispepsii (prin insuficienţă secretorie digestivă, dispepsii de fermentaţie, de putrefacţie), a neoplasmului de colon şi a altor afecţiuni. De asemenea sînt utile în diareea severă, cu pierdere mare de apă şi săruri şi în situaţiile cînd este obligatorie liniştirea intestinului (de ex. după anumite intervenţii chirurgicale). Medicaţia simptomatică nu trebuie să înlocuiască tratamentul cauzal. În cazul toxiinfecţiilor alimentare şi al intoxicaţiilor acute, trebuie avut în vedere că diareea reprezintă un proces de apărare, care asigură eliminarea produşilor nocivi din intestin.

a) **Opiul** acţionează prin *morfina* pe care o conţine. Efectul constipant are cauze complexe: creşterea tonusului sfincterelor, diminuarea secreţiilor digestive, inhibarea reflexului de defecaţie. Se foloseşte obişnuit sub formă de *tinctură de opiu,* 0,2—2 g/zi (1 g cuprinde 57 picături şi conţine 10 mg morfină). Indicarea trebuie făcută cu multă grijă, cunoscînd potenţialul de a dezvolta dependenţă. Este rezervat cazurilor de diaree foarte severă — de exemplu în colita ulceroasă.

Codeina, alcaloid derivat de morfină, are efect constipant de acelaşi tip, fiind utilizată ca antidiareic în doză de 10—20 mg de cîteva ori pe zi. Este de preferat preparatelor de opiu, deoarece pericolul de dependenţă este comparativ mic.

Difenoxilatul (*diphenoxylate hydrochlorid*), compus înrudit chimic cu petidina (un analgezic de tip morfinic), provoacă constipaţie prin mecanism asemănător celui al morfinei. Administrat în doze de 2,5—5 mg la fiecare 6 ore, este un antidiareic activ. Tratamentul de scurtă durată este practic lipsit de pericolul dependenţei. Difenoxilatul este contraindicat în insuficienţa hepatică.

b) **Parasimpatoliticele antispastice — atropina** şi mai ales substituenţii cu oarecare electivitate de acţiune asupra tubului digestiv, de felul **butilscopolaminei** (*scobutil*$^+$) şi **propantelinei** (*probanthine, neopepulsan*), constituie o medicaţie adjuvantă, utilă atunci cînd diareea este însoţită de colici.

c) **Pulberile inerte — carbonatul de calciu, caolinul,** administrate în doze mari (cîte 10—15 g, pe nemîncate), au proprietăţi antidiareice, datorită adsorbţiei secreţiilor, unor produşi de fermentaţie şi putrefacţie, a toxinelor, ca şi a protejării mucoasei intestinale de stimulii iritativi. Sînt avantajoase mai ales în diareea de putrefacţie sau fermentaţie, dar sînt de obicei ineficace în diareea severă. Carbonatul de calciu nu

Scanned with OKEN Scanner

trebuie administrat timp îndelungat, deoarece poate provoca fenomene de hipercalcemie şi nefrocalcinoză.

d) **Substanţele mucilaginoase — agarul** în doze mici, pectinele şi mucilagiile vegetale (folosite obişnuit ca preparate dietetice, mere rase, supă de orez etc.), au acţiune antidiareică prin protejarea mucoasei intestinale şi legarea scaunului.

e) **Substanţele adstringente.** Taninurile sînt glicozide naturale, care conţin în moleculă polimeri de acizi hidroxibenzoici. **Taninul oficinal** se obţine din gale (gogoşile de ristic). Aplicat pe leziuni cutanate sau pe mucoase, provoacă condensarea reversibilă a proteinelor superficiale, realizînd o peliculă protectoare. Administrat oral, acţionează ca protector al mucoasei intestinale şi constipant. Deoarece este iritant pentru mucoasa gastrică şi se descompune parţial în mediu acid, sînt de preferat compuşii de felul **tanatului de albumină** (*tannalbin*) sau **diacetiltaninului** (*tannigen*), care eliberează cu încetul substanţa activă, avînd efect neglijabil în stomac, dar acţionînd adstringent de-a lungul intestinului.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

FRIEND D. G. — Gastrointestinal anticholinergic drugs, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1963, 559; INGEGNO A. P. — Antispasmodic therapy for the hyperactive colon, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1954, *58*, 463; KIRSNER J. B. — Clinical challenge of functional gastrointestinal disorders, *Postgrad Med.*, 1966, *39*, 565; NECHELES H., JEFFERSON N. C., SPORN J. — New gastrointestinal and urinary spasmolytic drugs, *Am. J. Gastroenterol.*, 1956, *26*, 464.

17. ANTITUSIVELE ŞI EXPECTORANTELE

17.1. ANTITUSIVELE

Antitusivele sînt medicamente capabile să calmeze tusea. Ele acţionează predominant prin deprimarea centrului bulbar al tusei.

Efectul antitusiv poate fi evidenţiat la voluntari, cărora li se provoacă tuse prin inhalare de substanţe iritante — de ex. acid citric —,

Scanned with OKEN Scanner

sau la bolnavi cu afecţiuni acute sau cronice, însoţite de tuse. Aprecierea eficacităţii trebuie să ţină seama de posibilitatea intervenţiei unui efect de tip placebo (cu atît mai mult cu cît tusea este în parte sub control voluntar).

Calmantele tusei reprezintă o *medicaţie simptomatică,* utilă în toate cazurile în care tusea este dăunătoare: oboseşte bolnavul şi împiedică somnul (mai ales la debilitaţi, la cardiaci), accentuează iritaţia mucoasei traheobronşice, favorizează bronhospasmul (chintele de tuse violente), contribuie la dezvoltarea emfizemului (tusea cronică), declanşează hemoptizia, uşurează pătrunderea materialului infectant în profunzimea tractului respirator (prin inspiraţia brutală care precede tusea), contribuie la diseminarea aerogenă a unor infecţii. Tusea uşoară, care însoţeşte deseori infecţiile căilor aeriene superioare, nu necesită de obicei administrarea de antitusive; sînt suficiente ceaiuri cu *mucilagii* (de exemplu *ceaiul de tei*), care calmează mucoasa faringiană iritată. În cazul tusei intense, sau la tuşitorii cronici, se recomandă *antitusive centrale,* fiind de preferat medicamentele care nu dezvoltă dependenţă. Tratamentul trebuie să ţină seama că reflexul de tuse are obişnuit caracter de apărare, reprezentînd principalul mecanism care asigură autocurăţirea, drenarea arborelui traheobronşic. Staza secreţiilor, provocată de folosirea nejudicioasă a antitusivelor, poate fi mult mai dăunătoare decît tusea.

Există un număr mare de preparate comerciale sau reţete magistrale, care asociază antitusive, expectorante, bronhodilatatoare, decongestive, antihistaminice, analgezice-antipiretice etc. Ele sînt utilizate mai ales în infecţiile acute ale căilor aeriene superioare, în vederea realizării unui tratament polisimptomatic. De cele mai multe ori aceste asociaţii nu sînt justificate de considerente farmacodinamice, există relaţii de antagonism, chiar incompatibilităţi între diferitele componente, iar dozele conţinute sînt prea mici.

17.1.1. ALCALOIZII DIN OPIU ŞI COMPUŞII ÎNRUDIŢI

a) **Opiul şi morfina,** alcaloid fenantrenic din opiu, sînt antitusive foarte active. Utilitatea clinică este mult limitată de efectele nedorite: deprimă respiraţia, favorizează bronhoconstricţia (mai ales la alergici şi la astmatici), micşorează şi îngroaşe secreţia traheobronşică, inhibă peristaltismul bronşiolelor şi mişcarea cililor (importante pentru curăţirea arborelui traheobronşic). Principalul pericol derivă din potenţialul mare de a dezvolta *dependenţă.* De aceea folosirea terapeutică este rezervată cazurilor în care este de dorit asocierea acţiunii antitusive cu acţiunea analgezică intensă şi cu cea sedativă (care caracterizează spectrul farmacodinamic al morfinei) — cancerul bronhopulmonar, pleurezia canceroasă, fracturile de coastă, pneumotoracele sub ten-

Scanned with OKEN Scanner

siune, infarctul pulmonar, insuficienţa ventriculară stîngă acută asociată cu tuse, anevrismul de aortă.

b) **Codeina,** alt alcaloid fenantrenic din opiu, este un *deprimant activ al centrului tusei.* Efectul antitusiv este maxim la 2 ore de la administrarea orală şi se menţine 4—6 ore. În plus codeina este *slab analgezică.* Reacţiile adverse sînt mai puţin importante decît pentru morfină — deprimarea respiratorie este mai slabă, greaţa, voma, constipaţia sînt mai puţin frecvente şi de intensitate mai mică. Potenţialul de dependenţă este slab. Ca şi alte opiacee codeina îngroaşe secreţiile traheobronşice, efect dezavantajos la astmatici şi emfizematoşi (contribuie la agravarea insuficienţei respiratorii). Dozele mari au acţiune excitantă, provocînd uneori convulsii la copiii mici.

Codeina este larg folosită ca antitusiv, fiind indicată în tusea uscată, tusea rebelă şi obositoare, tusea hemoptoică şi în toate situaţiile în care reflexul de tuse îşi pierde funcţia fiziologică, devenind dăunător. De asemenea este utilizată ca medicament de referinţă în studiile controlate ale altor antitusive. Se administrează oral, fie ca atare, fie sub formă de clorhidrat sau fosfat (săruri bine solubile în apă), doza obişnuită fiind de 15—20 mg de 4—6 ori/zi. Preparatul *codenal*$^{+}$ este o asociaţie de codeină şi fenobarbital.

Dionina, dihidrocodeina (*dihydrocodein*), **hidrocodona** (*hydrocodon, dicodid*) au proprietăţi asemănătoare codeinei.

Folcodina (*pholcodinum*), morfoliniletilmorfina, este un antitusiv activ — în doză de 10 mg are eficacitate similară cu 15 mg codeină. Nu are acţiune analgezică, nu modifică secreţiile traheobronşice. Potenţialul de dependenţă, slab, este asemănător celui al codeinei.

c) **Dextrometorfanul** (*dextrometrophan hydrobromid, romilar*), un derivat de morfinan obţinut prin sinteză, are efect antitusiv de lungă durată — 8—12 ore. Doza de 30 mg echivalează cu cea de 15 mg codeină. Nu are acţiune analgezică. Are avantajul că nu deprimă respiraţia şi nu inhibă activitatea ciliară. Nu provoacă dependenţă.

Levopropoxifenul (*levopropoxyphene napsylate*), compus înrudit cu metadona (analgezic de sinteză), administrat în doză de 50—100 mg, calmează tusea timp de circa 4 ore, fără să modifice secreţiile traheobronşice. Potenţialul de dependenţă este minim.

Noscapina (*noscapine, narcotin, tusan*$^{+}$), alcaloid izochinolinic din opiu, are acţiune antitusivă asemănătoare codeinei. Este slab bronhodilatatoare. Nu are acţiune analgezică. Nu deprimă respiraţia şi nu modifică secreţiile traheobronşice. Se administrează în doză de 15—30 mg de 3—4 ori/zi.

Scanned with OKEN Scanner

17.1.2. ALTE ANTITUSIVE

Clofedanolul (*clofedanol hydrochlorid, calmotusin*$^{+}$, *detigon*), compus de sinteză cu structură asemănătoare difenhidraminei (un antihistaminic), are acţiune antitusivă centrală. Efectul este lent şi relativ prelungit. Are oarecare acţiune analgezică, anestezică locală, parasimpatolitică şi antihistaminică. Provoacă uneori sedare şi somnolenţă. Se administrează oral, 25 mg de 4 ori/zi.

Dimetoxanatul (*dimethoxanate, cothera*), un derivat de fenotiazină, are proprietăţi antitusive, doza obişnuită fiind de 25 mg de 3—5 ori/zi. Provoacă rareori ameţeli, somnolenţă, greaţă.

Benzonatatul (*benzonatate, tessalon*) este un antitusiv asemănător chimic cu tetracaina (anestezic local). Mecanismul de acţiune este mixt — central şi periferic (deprimă receptorii tusigeni din mucoasa traheobronşică). Provoacă rareori greaţă sau erupţii cutanate alergice. Se administrează oral, 100—200 mg de 3—4 ori/zi.

17.2. EXPECTORANTELE

Expectorantele sînt substanţe medicamentoase care favorizează expectoraţia, crescînd cantitatea secreţiilor traheobronşice şi fluidificîndu-le. Ele acţionează, indirect, şi ca antitusive, protejînd mucoasa de iritaţie şi uşurînd eliminarea agenţilor iritanţi care întreţin reflexul de tuse.

17.2.1. SECRETOSTIMULANTELE

Aceste expectorante *stimulează activitatea glandelor seroase din mucoasa bronşică* şi cresc transsudarea plasmatică la acest nivel. Unele, administrate oral, se absorb din intestin şi se elimină în mică parte prin mucoasa căilor respiratorii, *acţionînd local*. Altele exercită o *acţiune iritantă slabă asupra mucoasei gastrice*, declanşînd *reflex* hipersecreţia traheobronşică. În plus, expectorantele pot stimula motilitatea cililor mucoasei respiratorii şi mişcările peristaltice ale bronşiilor, favorizînd eliminarea secreţiilor.

Eficacitatea terapeutică a substanţelor secretostimulante este relativ redusă. Ele se administrează de obicei asociate, deşi sinergismul nu a fost dovedit riguros.

Clorura de amoniu, ca şi alte săruri de amoniu (*acetatul, citratul, carbonatul*), stimulează reflex secreţia bronşică (prin iritarea mucoasei gastrice) şi activează mecanismele motorii de eliminare a acesteia. Are proprietăţi acidifiante şi diuretice slabe. Poate provoca greaţă şi vomă

Scanned with OKEN Scanner

(în doze mari sau la cei cu intoleranţă gastrică). Agravează intoxicaţia amoniacală la uremici şi în insuficienţa hepatică gravă, care reprezintă contraindicaţii; de asemenea nu trebuie folosită în stările de acidoză şi în insuficienţa respiratorie severă. Se administrează oral, 300 mg de 4—5 ori/zi.

Iodurile de potasiu şi sodiu acţionează expectorant prin mecanism reflex iritativ şi direct (cantităţi mici se elimină prin secreţiile bronşice). Spectrul acţiunilor farmacologice mai cuprinde: influenţarea funcţiei tiroidiene, favorizarea resorbţiei proceselor inflamatorii cronice, acţiunea dezinfectantă.

Iodurile au gustul neplăcut. Dozele mari, sau dozele obişnuite la idiosincrazici, provoacă fenomene de *iodism;* catar oculonazal ca aspect de răceală comună, erupţii acneiforme, tumefacţia dureroasă a glandelor salivare, care impun oprirea medicaţiei. Tuberculoza pulmonară evolutivă poate fi agravată, datorită acţiunii congestive. Iodurile se administrează oral, doza expectorantă fiind de 250—500 mg, de 2—3 ori/zi. Sînt avantajoase în bronşitele cronice.

Ipeca, rădăcină uscată de *Uragoga ipecacuanha,* stimulează reflex secreţia bronşică. Dozele mari au efect vomitiv. Se foloseşte ca expectorant, 100—500 mg/zi, sub formă de infuzie 5%. Intră în compoziţia *pulberii Dover* (alături de pulberea de opiu), utilizată rareori în scop expectorant şi antitusiv.

Saponinele, glicozide cu structură sterolică, sînt responsabile de acţiunea expectorantă reflexă a unor preparate vegetale: *Poligala* (infuzie sau decoct 2—3%), *Primula officinalis* (decoct 1—2%). Dozele mari provoacă iritaţie marcată a mucoasei gastrointestinale. Folosirea este limitată.

Oleul de eucalipt, benzoe (răşină obţinută din *Styrax benzoe*), **balsamul de tolu** (din *Myroxilon balsamum*), **terpin hidratul** (alcool al unui terpen din *oleul de terebentină*), **gudronul de pin** (*pix liquida*) **creozotul** (complex fenolic din gudron), **gaiacolul** (conţinut în creozot) **şi gaiacol sulfonatul de potasiu** au efect expectorant, acţionînd reflex şi direct. Deoarece exercită oarecare acţiune antiseptică la nivelul bronşiilor, administrarea prelungită în anumite procese infecţioase bronhopulmonare cronice, poate duce la diminuarea secundară a secreţiilor. Preparatele de acest tip se administrează oral sau în inhalaţii. Eficacitatea este slabă.

Glicerilgaiacolatul (*trecid*$^+$), obţinut prin sinteză, are proprietăţi expectorante, scăzînd vîscozitatea sputei. Datele privind eficacitatea terapeutică nu sînt concludente. Glicerilgaiacolatul are şi proprietăţi miorelaxante. De asemenea reduce adezivitatea plachetară. Nu provoacă practic efecte nedorite. Se administrează oral, doza obişnuită fiind de 300—600 mg de 4 ori/zi.

Scanned with OKEN Scanner

Medicamentele secretolitice *acţionează direct asupra secreţiilor bronşice*, pe care le fluidifică. Ele sînt capabile să desfacă diferitele tipuri de legături responsabile de agregarea macromoleculelor proteoglucidice care formează scheletul mucusului, corectînd proprietăţile reologice modificate patologic în cadrul mucopatiilor; de asemenea pot desface pro-

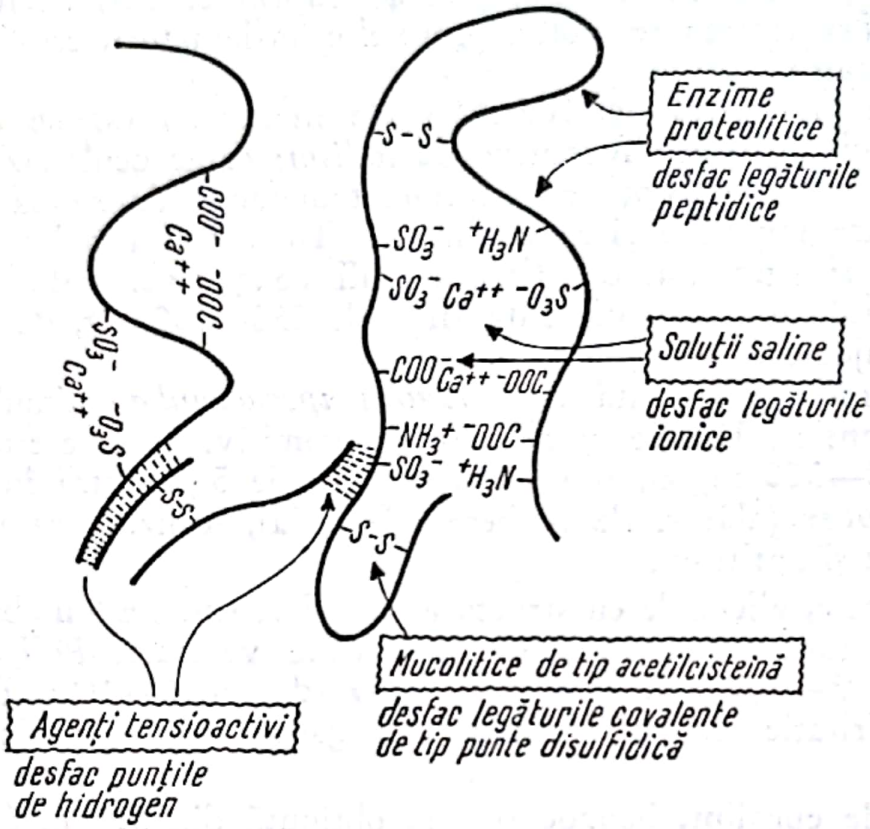


Fig. 47. Modul cum acţionează secretoliticele asupra edificiului mucos — desfacerea diferitelor tipuri de legături ale lanţurilor mucoproteinice (după Gobert J., Ars Medici, 1972, 27 (iunie, număr suplimentar), 8, fig. 1, modificat).

teinele şi nucleoproteinele responsabile de îngroşarea sputei infectate. Grupa secretoliticelor cuprinde: *substanţe mucolitice, enzime proteolitice, agenţi tensioactivi* şi *agenţi umidificanţi.*

a) **Acetilcisteina** (*acetylcysteine, mucomyst, mucosolvin*) are *acţiune mucolitică* atît *in vitro* cît şi *in vivo*. Ea scade vîscozitatea expectoraţiei şi micşorează proporţia fragmentelor structurate din compoziţia acesteia, favorizînd dizolvarea constituenţilor macromoleculari. Efectul se datoreşte intervenţiei grupării reductoare tiol (—SH) din compoziţia acetilcisteinei, care desface punţile disulfidice inter- şi intracatenare ale

agregatului mucos, formînd noi legături —S—S— între medicament şi fragmentele de mucoproteină.

În condiţii clinice, acetilcisteina în instilaţii sau aerosoli (1—2 ml din soluţia 10% sau 20%) creşte semnificativ volumul expectoraţiei şi lichefiază secreţiile vîscoase, aderente. Medicamentul este utilizat în infecţiile pulmonare acute şi cronice, în mucoviscidoză, în bolile pulmonare cronice obstructive şi pentru profilaxia atelectaziei postoperatorii. Cînd tusea este insuficientă sau există obstrucţie mecanică masivă, reţenţia secreţiei excesive impune aspiraţia bronşică. La astmatici, la care poate fi favorizat bronhospasmul, este obligatorie asocierea cu bronhodilatatoare (de exemplu izoprenalină). În administrarea acetilcisteinei trebuie avut în vedere că substanţa reacţionează cu metalele, cauciucul şi în oarecare măsură cu oxigenul.

Mesna (*mistabron*), mercaptoetansulfonatul de sodiu, administrată în aerosoli sau prin instilaţii directe în tractul respirator (1—6 ml soluţie 10% sau 20%), este un mucolitic mai activ şi cu efect mai durabil decît acetilcisteina. Efectul se datoreşte ruperii legăturilor disulfidice ale mucoproteinelor prin intervenţia grupării tiolice şi solubilizării fracţiunilor proteice prin gruparea hidrofilă sulfonat din structura medicamentului. Reacţiile adverse sînt rare şi obişnuit minore: tuse iritativă şi bronhospasm, senzaţie de arsură retrosternală, îngălbenirea dinţilor (în cazul folosirii îndelungate).

Carboximetilcisteina (*rhinathiol*) este un mucolitic activ pe cale orală — gruparea tiol este eliberată prin metabolizare. Doza recomandată este de 250—750 mg de 3—4 ori/zi.

Bromhexina (*bisolvon*) este un compus cuaternar de amoniu, obţinut prin sinteză după modelul *vasicinei* (alcaloid din planta *Adhatoda vasica*). Are *proprietăţi mucolitice* — scade vîscozitatea sputei, datorită probabil fragmentării fibrelor de mucopolizaharide acide. Administrată la bolnavi cu bronşită cronică obstructivă, creşte volumul expectoraţiei şi o fluidifică, fără să modifice semnificativ capacitatea ventilatorie.

Bromhexina se foloseşte pe cale orală, 8—16 mg de 3 ori/zi, în aerosoli, 2 ml din soluţia 2/1000 o dată, în injecţii intramusculare sau intravenoase (lent), 8—24 mg/zi. Este indicată în bronhopneumopatiile acute sau cronice, în sindromul secretor al laringectomizaţilor, pentru profilaxia complicaţiilor respiratorii postoperatorii şi după examenul bronhografic. Diagnostic, poate lărgi posibilităţile citologiei bronşice.

Preparatul este în general bine suportat. Ca reacţii adverse s-au semnalat greaţă şi creşterea trecătoare a valorilor transaminazelor serice. La astmatici poate declanşa criza (se asociază cu bronhodilatatoare). Trebuie folosit cu prudenţă la ulceroşi.

b) **Tripsina, chimotripsina şi dezoxiribonucleaza,** *enzime proteolitice* obţinute din pancreasul de bou, ca şi asociaţia **streptokinază-strepto-**

Scanned with OKEN Scanner

dornază (*varidase*), ambele enzime proteolitice produse de streptococi hemolitici, pot fi folosite, sub formă de aerosoli sau instilaţii locale, pentru fluidificarea secreţiei bronşice purulente, vîscoase şi aderente, din infecţiile bronhopulmonare. Acţionează lizînd puroiul, materialul necrotic şi fibrele de acid dezoxiribonucleic, care îngroaşă mucusul şi îngreunează expectoraţia. Utilizarea este limitată de posibilitatea iritării şi lezării mucoasei căilor respiratorii (mai frecventă pentru tripsină), cu răguşeală, afonie, tuse intensă, hemoptizie, dispnee. Sînt posibile şi reacţii alergice.

c) **Tiloxapolul** (*tyloxapol, superinone*) este un polimer din seria eterilor macrogolici. Inhalarea de aerosoli (soluţie 0,1—2%) provoacă *hidratarea şi lichefierea secreţiilor bronşice vîscoase*. Acţiunea se datoreşte *scăderii tensiunii superficiale*. Eficacitatea terapeutică este slabă sau moderată. Constituie principala componentă a preparatului *alevaire*.

d) **Vaporii de apă** inhalaţi (sau chiar apa ingerată în cantitate relativ mare) *umidifică şi fluidifică* secreţiile bronşice uscate, umidifică mucoasa şi uşurează mişcările cililor. Hidratarea poate constitui un mijloc terapeutic util în diferite afecţiuni bronhopulmonare acute şi cronice. Se recomandă inhalarea vaporilor de apă deasupra unui vas cu apă fierbinte sau, de preferinţă, administrarea de aerosoli de soluţie salină izotonă, încălzită la 50°C.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BALDAMUS U. — Sekretolyse und Sekretolitika in Bronchialsystem, *Forsch. Praxis Fortbild.*, 1967, *18*, 20, 626; BICKERMAN C. A. — Clinical pharmacology of antitusive agents, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1962, *3*, 353; BOYD E. M. — Expectorants and respiratory tract fluid, *Pharmacol. Rev.*, 1954, *6*, 521; CHODOSH S. — Newer drugs in the treatment of chronic bronchites, *Med. Clin. N. Amer.*, 1967, *51*, 51, 1 169; CORBEEL L. — Methodes de traitement des obstructions bronchiques; indications des mucolytiques, *Ars medici*, 1972, *27*, numero hors serie, 27; GOBERT J. — Étude biochimique, metabolique et pharmacologique d'un mucolytique, la mistrabon, *Ars medici*, 1972, *27*, numero hors serie, 7; HAMILTON W. F. D., PARMER K. N. V., GANT M. — Expectorant action of bromexine in chronic obstructive bronchitis, *Brit. med. J.*, 1970, *3*, 260; LIEBERMAN J. — The appropiate use of mucolytic agents, *Amer. J. Med.*, 1970, *49*, 1; NICOLAESCU M., RACOVEANU C. — Bazele biochimice ale terapiei mucolitice, *Viaţa med.*, 1973, *20*, 24, 113; PALMER K. N. V. — Sputum liquefiers, *Brit. J. Dis. Chest.*, 1966, *60*, 177; PANAITESCU GH., POPESCU E. — Medicaţia actuală antitusivă, *Viaţa med.*, 1963, *10*, 2, 101; SALEM H., AVIADO D. M. — Antitusive agents, în International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, section 27, Pergamon Press, New York, 1970; SHAW E. B. — Over-the-counter cough mixtures, *J.A.M.A.*, 1969, *208*, 1 493; STEEN S. N., ZIMENT I., FREEMAN D., THOMAS J. S. — Evaluation of a new mucolytic drug, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1974, *16*, 1—1, 58; * * * — W.H.O. Scientific Group, Opiates and their alternates for pain and cough relief, *W.H.O. Tech. Rep. Ser.*, 1972, *495*, 14.

Scanned with OKEN Scanner

18. ANTIASTMATICELE

În această grupă sînt cuprinse medicamente capabile să atenueze sindromul obstructiv care caracterizează astmul bronşic şi alte boli bronhopulmonare.

Tratamentul medicamentos al astmului bronşic urmăreşte combaterea bronhoconstricţiei, decongestionarea mucoasei traheobronşice, mobilizarea secreţiilor vîscoase care stagnează în arborele traheobronşic şi interferarea unor mecanisme imuno-alergice (care intervin în patogenia astmului alergic). În acest scop se folosesc: bronhodilatatoare, expectorante cortizoni şi cromoglicatul.

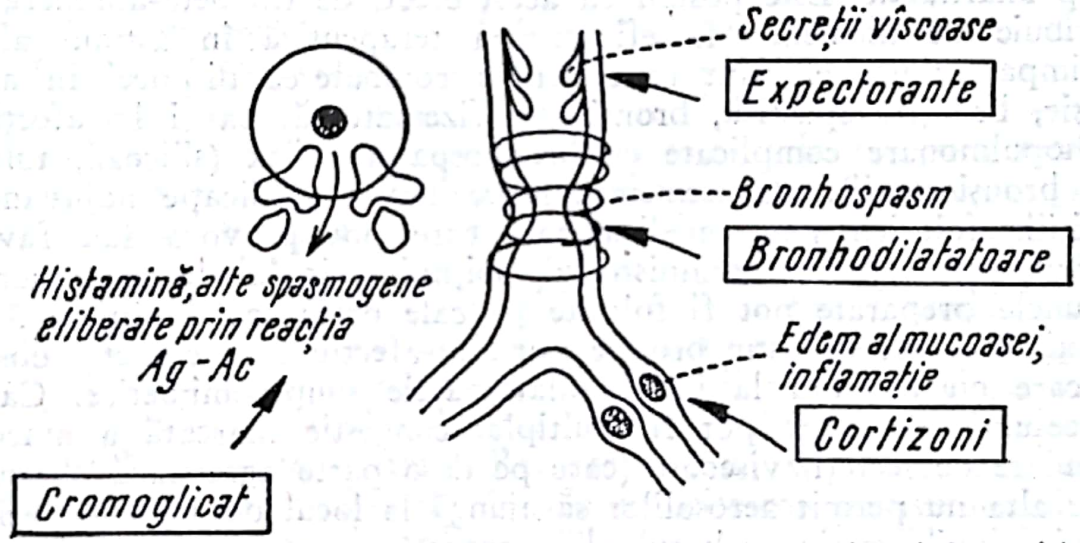


Fig. 48. Modul de acţiune a principalelor antiastmatice (schematic) (după Melmon K. L., Morelli H. F. — Clinical Pharmacology, p. 276, fig. 6—5, Macmillan, New-York, 1972, modificat).

18.1. BRONHODILATATOARELE

Bronhodilatatoarele pot acţiona prin modificarea controlului vegetativ al musculaturii bronşice, în sensul predominării influenţei beta-adrenergice cu consecinţe relaxante, sau prin interesarea directă a musculaturii netede.

Scanned with OKEN Scanner

18.1.1. BRONHODILATATOARELE SIMPATOMIMETICE

Simpatomimeticele au acţiune bronhodilatatoare de tip beta-adrenergic. Ele relaxează preparatele de bronşii umane izolate în baia de organ, împiedicînd acţiunea spastică a histaminei şi carbacolinei asupra acestora. Administrate la bolnavii astmatici diminuă rezistenţele pulmonare, ameliorează probele spirometrice şi funcţia ventilatorie a plămînului, scad presiunea bioxidului de carbon în sîngele arterial.

Efectele favorabile se datoresc în primul rînd relaxării bronşiilor ca urmare a *stimulării receptorilor beta-adrenergici* de la acest nivel. Ca substrat biochimic, acţionarea beta-receptorilor duce la activarea sistemului adenilciclazic, ceea ce uşurează transformarea ATP în AMP ciclic, care se acumulează în celulă, fiind responsabil de efectul farmacologic specific.

În cazul simpatomimeticelor, care au pe lîngă acţiunile de tip beta şi acţiuni de tip alfa-adrenergic, la beneficiul terapeutic contribuie efectul vasoconstrictor, cu consecinţe decongestive pentru mucoasa traheobronşică. În plus, simpatomimeticele sînt capabile, în anumite condiţii, să inhibe procesul de eliberare a unor substanţe tisulare cu acţiune spastică şi congestivă, care are loc în cazul reacţiilor alergice de tip anafilactic. Este posibil ca acest efect, de tip beta-adrenergic, să contribuie de asemenea la eficacitatea terapeutică în astmul alergic.

Simpatomimeticele sînt utile pentru combaterea dispneei în astmul bronşic, bronşita spastică, bronşita emfizematoasă, ca şi în afecţiunile bronhopulmonare complicate cu bronhospasm reflex (silicoză, tuberculoză, bronşiectazii). De asemenea, reprezintă o medicaţie adjuvantă în condiţiile folosirii unor medicamente care pot provoca sau favoriza bronhospasmul. Ele se administrează obişnuit prin inhalarea de aerosoli, dar unele preparate pot fi folosite pe cale orală sau în injecţii.

Există cazuri de astm bronşic sau alte afecţiuni cu caracter obstructiv, care nu răspund la bronhodilatatoarele simpatomimetice. Cauzele insuccesului terapeutic pot fi multiple: congestie marcată a mucoasei, acumulare de secreţii vîscoase (care pe de-o parte agravează obstrucţia, pe de alta nu permit aerosolilor să ajungă la locul de acţiune); acidoza sistemică inhibă acţiunea bronhodilatatoare — corectarea acesteia reface reactivitatea bronşiilor. În alte situaţii — rare — simpatomimeticele pot agrava starea bolnavului. Motivele nu sînt încă precizate — este posibil să intervină un dezechilibru între ventilaţie şi perfuzie, creşterea perfuziei (ca urmare a măririi debitului cardiac şi a vasodilataţiei pulmonare) fiind mai importantă decît ameliorarea ventilaţiei, ceea ce accentuează hipoxia.

Ca *efecte nedorite*, bronhodilatatoarele simpatomimetice pot provoca tahicardie cu palpitaţii, mai rar aritmii ectopice (mergînd în cazuri extreme, pînă la fibrilaţie ventriculară mortală). Creşterea metabo-

Scanned with OKEN Scanner

lismului miocardic, prin acțiune de tip beta-adrenergic, poate fi cauză de dureri anginoase; în cardiopatiile ischemice starea bolnavului se agravează, putînd fi declanșat infarctul. Stimularea SNC, alt efect beta-adrenergic, se manifestă uneori prin tremor (care are și o componentă periferică), neliniște, insomnie. Folosirea la diabetici poate fi cauză de agravare, stimularea beta-adrenergică crescînd glicemia.

În mod obișnuit reacțiile adverse sînt rare atunci cînd se folosesc aerosoli, mai frecvente pentru calea orală și pot avea consecințe grave în cazul administrării în injecții. Autoadministrarea aerosolilor favorizează însă abuzul de medicament — bolnavul căruia nu i se liniștește imediat criza este tentat să inhaleze de repetate ori, supradozarea putînd provoca accidente cardiace severe, chiar mortale (mai ales în condiții de hipoxie marcată); este posibil să intervină și toxicitatea freonului (gazul propelant). Aerosolii nu sînt eficace în status astmaticus, deoarece substanța activă nu poate pătrunde pînă la locul de acțiune — inhalarea simpatomimeticelor este contraindicată în această situație (pot apare reacții toxice grave).

Aminele simpatomimetice utilizate ca bronhodilatatoare pot fi împărțite în următoarele grupe:

— simpatomimetice cu *efecte alfa și beta-adrenergice;*
— simpatomimetice cu *efecte beta-adrenergice neselective;*
— simptomimetice cu efecte *beta$_2$-adrenergice selective.*

Simpatomimeticele cu efecte atît alfa cît și beta-adrenergice — de exemplu *adrenalina* — au un spectru farmacologic larg și sînt relativ greu de mînuit terapeutic. Simpatomimeticele cu efecte beta, dar lipsite de efecte alfa adrenergice — de exemplu *izoprenalina* — sînt mai avantajoase, avînd un spectru de acțiuni mai îngust. Totuși ele provoacă adesea reacții adverse cardiace. În ultimii ani au fost introduse simpatomimeticele cu efecte beta$_2$-adrenergice selective. Receptorii beta$_2$ se găsesc la nivelul musculaturii netede a bronșiilor și arterelor, fiind responsabili de efectul bronhodilatator urmărit terapeutic și de efectul vasodilatator în anumite teritorii. Receptorii beta$_1$ se găsesc la nivelul miocardului și sînt responsabili de efectele nedorite consecutive stimulării inimii (aritmii, ischemie miocardică). Substanțele beta$_2$ selective — de exemplu *salbutamolul, terbutalina, fenoterolul* — permit țintirea mai riguroasă a efectului bronhodilatator, evitînd în mare parte reacțiile adverse miocardice.

Tipul de acțiune este determinat de particularitățile structurale. Gruparea amino din catena laterală, substituită cu un radical de dimensiuni mici — metil în cazul adrenalinei — permite acționarea receptorilor alfa și beta; cînd substituentul de la amină este de dimensiuni mai mari — de exemplu izopropil în cazul izoprenalinei — substanța acționează numai asupra receptorilor beta; creșterea volumului radicalului

Scanned with OKEN Scanner

substituent duce la $beta_2$ selectivitate. Alţi factori importanţi pentru electivitatea efectului bronhodilatator sînt: dimensiunile particulelor aerosolizate (particulele prea mici permit absorbţia, deci favorizează efectele sistemice), gradul de liposolubilitate a moleculei active (substanţele bine solubile în grăsimi se absorb şi pot avea efecte sistemice) şi doza folosită (reacţiile adverse generale sînt frecvente la dozele mari).

a) **Adrenalina**$^+$, amină simpatomimetică cu *acţiuni alfa şi beta-adrenergice*, are efecte favorabile în criza de astm bronşic, datorite bronhodilataţiei şi decongestionării mucoasei. Efectul este rapid şi de scurtă durată — substanţa este repede inactivată prin captare de către terminaţiile adrenergice şi prin metabolizare, mai ales sub influenţa catechol-O-metiltransferazei (COMT).

Adrenalina se injectează subcutanat, sub formă de soluţie oficinală 1‰, 0,3 ml (0,3 mg) o dată, doza putînd fi repetată după 15—20 minute. Se poate folosi şi în aerosoli, 0,1 ml din soluţia 1% sau 2 ml din soluţia 0,2%.

Adrenalina administrată repetat poate dezvolta toleranţă la efectul bronhodilatator, probabil datorită favorizării stării de acidoză. Reacţiile adverse, frecvente mai ales pentru calea subcutanată, îi limitează mult eficacitatea terapeutică. Pot apare tremor, excitaţie, palpitaţii cu aritmii, stare de şoc. Afecţiunile cardiace (mai ales cele cu hiperexcitabilitate miocardică şi insuficienţă coronariană), hipertensiunea arterială, reprezintă contraindicaţii. Folosirea la hipertiroidieni impune prudenţă. Aerosolii în doze excesive pot provoca uscăciunea faringelui, chiar ulceraţii.

Efedrina$^+$, alt simpatomimetic cu efecte alfa şi beta, provoacă bronhodilataţie relativ slabă şi de durată mai lungă decît pentru adrenalină (este mai lent metabolizată). Efectul favorabil este maxim la o oră după ingestie şi persistă circa 3 ore. Este utilizată cu succes variabil, ca tratament de fond în formele uşoare şi medii de astm, 15—25 mg oral, de 2—4 ori/zi. Administrată repetat la intervale prea frecvente dezvoltă tahifilaxie; de asemenea, după cîteva săptămîni de tratament apare toleranţa, dar este suficientă o pauză de 4—5 zile pentru revenirea sensibilităţii iniţiale. Ca reacţii adverse, dozele mari provoacă frecvent palpitaţii, excitaţie, insomnie, retenţie de urină (la prostatici). Efedrina trebuie evitată, sau folosită cu prudenţă la hipertensivi şi la coronarieni.

b) **Izoprenalina** (*isoprenalin, aleudrin, bronhodilatin*$^+$, *isoproterenol, isuprel, novodrin*) este o catecholamină de sinteză cu *acţiuni predominant beta-adrenergice.* Acţiunea bronhodilatatoare este mai puternică decît pentru adrenalină.

Inhalată sub formă de aerosoli, provoacă *bronhodilataţie* şi *linişteşte* de regulă *criza de astm bronşic.* Efectul este maxim după aproximativ 10 minute şi se menţine $1^1/_2$—3 ore.

Scanned with OKEN Scanner

Izoprenalina se absoarbe în parte din arborele respirator, provocînd efecte sistemice. Este repede inactivată prin captare tisulară şi prin metabolizare sub influenţa COMT. Unul dintre metaboliţi, 3-metoxi-izoprenalina, care are proprietăţi blocante beta-adrenergice slabe, contribuie probabil la toleranţa care apare după tratamentul îndelungat. Administrată oral, izoprenalina este ineficace, fiind în mare măsură inactivată prin conjugare în intestin şi cu ocazia primului pasaj hepatic.

Deşi toxicitatea izoprenalinei este comparativ mică, *reacţiile adverse sînt frecvente*. Pot apare aritmii, dureri anginoase, tremor, nelinişte. Efectul tahicardizant (de tip beta) este mai intens decît al adrenalinei. S-au semnalat cazuri mortale, survenite mai ales în condiţiile supradozării aerosolilor (prin autoadministrare, mai frecvent la copii). Atunci cînd dozarea este corectă, forma de administrare cea mai puţin riscantă sînt aerosolii.

Izoprenalina se administrează obişnuit prin inhalarea aerosolilor, 0,1—0,5 ml soluţie 0,5%. Există şi preparate de aerosoli presurizaţi dozaţi, conţinînd 100—200 mcg/puf — se recomandă inhalarea unui puf şi la nevoie, după 5 minute, a celui de al doilea; doza se poate repeta după 2—3 ore, fără a depăşi 8 inhalaţii/zi. O altă cale este cea perilingvală — tablete a 10 mg — dar eficacitatea este inegală şi reacţiile adverse mai frecvente. Formele injectabile nu trebuie folosite în astmul bronşic, deoarece pot fi cauză de accidente.

Izoprenalina este larg utilizată pentru tratamentul crizelor de astm bronşic. Este contraindicată în caz de hiperexcitabilitate miocardică şi în cardiopatiile ischemice. Trebuie utilizată cu multă prudenţă la hipertiroidieni. Nu se asociază cu adrenalina.

c) **Orciprenalina** (*alupent, metaproterenol*), **terbutalina** (*bricanyl*), **salbutamolul** (*ventolin*), **fenoterolul** (*berotec*) sînt simpatomimetice cu *acţiune stimulantă beta$_2$-adrenergică selectivă*, raportul dintre doza bronhodilatatoare şi cea cardiostimulatoare fiind mai avantajos decît pentru izoprenalină. Moleculele sînt relativ rezistente la COMT, ceea ce explică durata lungă de acţiune. Pot fi administrate atît în aerosoli cît şi pe cale orală.

Inhalarea de aerosoli linişteşte criza de astm în circa 10 minute (în majoritatea cazurilor). Efectul, de lungă durată — 5—8 ore (cel mai mult pentru fenoterol) — permite şi folosirea profilactică, ca medicaţie de fond a astmului bronşic şi altor sindroame obstructive. *Reacţiile adverse sînt rare* şi în general minore pentru aerosoli, ceva mai frecvente în cazul administrării orale. Dozele obişnuite provoacă în mică măsură, sau nu provoacă tahicardie.

Eficacitatea terapeutică a acestor preparate este asemănătoare, alegerea unuia sau altuia fiind în funcţie de experienţa medicului şi preferinţa pacientului.

Scanned with OKEN Scanner

18.1.2. BRONHODILATATOARELE PARASIMPATOLITICE

Atropina relaxează musculatura bronşică prin împiedicarea influenţelor parasimpatice bronhoconstrictoare. În astmul bronşic efectul este slab şi inegal, iar uscarea şi îngroşarea secreţiilor este dezavantajoasă. Efecte ceva mai bune se obţin în sindromul obstructiv al bronşiticilor. Reacţiile adverse de tip atropinic sînt neplăcute.

Ipratropiul (*ipratropium bromide, atrovent*), un derivat sintetic de tip atropinic, administrat în aerosoli (20 mcg/puf), acţionează cu *selectivitate asupra bronşiilor*, efectele secundare sistemice fiind neglijabile. Efectul bronhodilatator este intens, ceva mai lent şi mai durabil decît pentru simpatomimetice. Nu provoacă dezechilibru între ventilaţie şi perfuzie, respectiv nu favorizează hipoxemia (aşa cum este cazul uneori pentru stimulantele beta-adrenergice). Se poate asocia cu simpatomimeticele. Valoarea în tratamentul astmului este în curs de stabilire.

18.1.3. TEOFILINA ŞI COMPUŞII ÎNRUDIŢI

Teofilina (*theophyllin*) este un alcaloid xantinic, care se găseşte alături de cafeină în frunzele de ceai.

Aminofilina (*aminophyllin, carena, euphyllin, miofilin*$^{+}$) — un compus de adiţie al teofilinei (86%) cu etilendiamina — este mai bine solubilă, permiţînd prepararea de soluţii injectabile.

Aminofilina relaxează musculatura netedă spastică prin *acţiune directă*, avînd drept substrat biochimic acumularea intracelulară de AMP ciclic (alcaloizii xantinici inhibă fosfodiesteraza, enzima responsabilă de degradarea adenilatului ciclic în AMP). *Efectul antispastic* este intens şi semnificativ terapeutic numai *la nivelul bronhiilor*. Aminofilina măreşte capacitatea vitală, scăzută prin inhalarea de aerosoli de histamină sau metacolină. Este eficace în astmul bronşic şi în alte sindroame obstructive.

Alte efecte farmacologice sînt:

— *Stimularea funcţiei inimii* şi creşterea debitului cardiac prin acţiune directă asupra miocardului. Acest efect poate fi util în tratamentul de urgenţă al edemului pulmonar acut.

— *Vasodilataţie* în teritoriul pulmonar, coronarian şi în marea circulaţie (cu excepţia creierului). Scăderea presiunii în artera pulmonară este uneori dezavantajoasă, alterînd echilibrul ventilaţie-perfuzie, respectiv favorizînd scăderea pO_2 arterial, ceea ce poate contribui la înrăutăţirea stării astmaticului. Coronarodilataţia nu are consecinţe anti-

Scanned with OKEN Scanner

anginoase, deoarece odată cu mărirea fluxului sanguin se produce o creştere a metabolismului, respectiv a necesităţii de oxigen a miocardului.

— *Efect diuretic* slab.

— *Stimularea secreţiei gastrice* (se evită la ulceroşi).

— *Excitarea sistemului nervos central* cu stimulare psihomotorie de intensitate moderată şi creşterea reactivităţii centrului respirator la bioxidul de carbon.

Teofilina, administrată oral, realizează concentraţia sanguină maximă după circa o oră, iar pentru calea rectală, după 3—4 ore. Concentraţia sanguină eficace este de 10—20 mcg/ml. Timpul de înjumătăţire a nivelului sanguin este de 2 ore, în cazul injectării intravenoase, şi 4—5 ore, în cazul ingestiei; la 8 ore după introducerea rectală concentraţia sanguină reprezintă încă 80% din nivelul maxim. Metabolizarea constă în oxidare, cu formare de acid dimetiluric (50%), transmetilare cu formare de creatinină (30—40%), demetilare parţială (în mică măsură). Aproximativ 10% se elimină ca atare.

Teofilina, pe cale orală, poate produce greaţă, vomă, excitaţie, insomnie. Folosirea repetată a supozitoarelor provoacă uneori fenomene de proctită, prin iritaţie locală. Injectarea intravenoasă rapidă poate fi cauză de vomă şi aritmii severe (s-au semnalat cîteva cazuri mortale). Injectarea intramusculară trebuie evitată, deoarece produce iritaţie puternică (soluţia este alcalină).

Teofilina administrată la copii în doze mari — 20 mg/kg şi zi sau mai mult — provoacă fenomene toxice grave: agitaţie, hiperexcitaţie, logoree, confuzie, vomă, tahicardie, apoi convulsii, hematemeză, chiar moarte; cei care supravieţuiesc pot rămîne cu sechele neurologice definitive. Pentru a evita accidente de acest tip, se recomandă ca la copii doza pentru o zi să nu depăşească 10 mg/kg oral sau 15 mg/kg rectal (fracţionat, la intervale de 8 ore).

Teofilina este utilă profilactic (ca medicaţie de fond) în astmul cronic cu crize de intensitate mică sau moderată. Se întrebuinţează ca atare sau sub formă de aminofilină. Calea folosită obişnuit este cea orală, cîte 300 mg înaintea mesei de dimineaţă, la 2 ore după masa de prînz şi la culcare (ultima doză se asociază cu un hipnotic); în caz de iritaţie gastrică se administrează pe stomacul plin. Altă cale posibilă este cea rectală — clismă conţinînd 600 mg la 30 ml apă călduţă, introdusă cu picătura, supozitoare a 250—500 mg (efectul este mai prelungit, dar inconstant).

În răul astmatic se injectează intravenos aminofilină, 250—500 mg în 10—20 ml, în decurs de 10—15 minute. Se pot face şi perfuzii, iniţial 500 mg în 100 ml soluţie glucozată izotonă, introduse relativ repede, apoi lent 1—1,5 g/zi, timp de 4—6 zile.

Scanned with OKEN Scanner

În afara teofilinei şi aminofilinei se utilizează o serie de produşi de adiţie sau derivaţi ai teofilinei: **acefilin piperazina** (*acefyllinum piperazinum*), **bamifilina** (*bamifylline hydrochlorid, trentadil*), **diprofilina** (*diprophylline*), **teofilin colina** (*cholini theophillinas, choledyl*), **teofilin metilglucamina** (*theophylline methylglucamine, glucophylline*) etc. Se apreciază că aceste preparate se absorb mai rapid şi au acţiune iritantă gastrică mai slabă. Superioritatea faţă de teofilină şi aminofilină nu este însă evidentă.

18.2. CORTIZONII

Cortizonii reprezintă o medicaţie foarte eficace în astmul bronşic. Efectele favorabile se datoresc *acţiunilor antiinflamatorie şi antiedematoasă, bronhodilatatoare, imunodepresivă şi de inhibare a sintezei histaminei.* Instalarea în timp şi ponderea relativă a uneia sau alteia dintre aceste acţiuni nu au fost precizate, ele fiind probabil dependente şi de starea clinică.

Cortizonii sînt indicaţi în formele severe de astm şi în cele rezistente la alte tratamente. În răul astmatic este de multe ori necesară perfuzia cu **hemisuccinat de hidrocortizon,** în doze mari, pentru timp scurt; dozele eficace obişnuit sînt de 300—600 mg/zi, dar la bolnavii care nu au primit anterior cortizoni pot fi suficiente 100 mg, pe cînd la cei care au făcut tratament cortizonic îndelungat sînt uneori necesare cantităţi mai mari — pînă la 1 g/zi (din cauza procesului de autoinducţie enzimatică care determină un grad de toleranţă de ordin farmacocinetic). Perfuziile cu ACTH sînt în general mai puţin avantajoase, eficacitatea fiind limitată de capacitatea funcţională a corticosuprarenalei (ACTH-ul trebuie evitat la bolnavii cu suprarenala deprimată prin tratament cortizonic anterior). După liniştirea dispneei se continuă cu **prednison** oral, 20—40 mg o dată pe zi; în funcţie de ameliorarea simptomelor, doza se reduce treptat, încercînd întreruperea medicaţiei. Tratamentul prelungit este rezervat formelor grave, care nu pot fi rezolvate altfel. Doza obişnuită de întreţinere este în jurul a 10 mg prednison pe zi. Pentru micşorarea riscului reacţiilor adverse şi pentru a evita deprimarea suprarenalelor, se recomandă administrarea preparatului cortizonic într-o singură doză, o dată la două zile, în măsura în care starea bolnavului o permite. Există forme de depozit care fac posibilă injectarea intramusculară la intervale de 1—2 săptămîni — de exemplu **metilprednisolonul acetat** (*depo-medrol*), suspensie apoasă, recomandat în doze de la 80 mg o dată pe săptămînă la 40 mg o dată la 2 săp-

Scanned with OKEN Scanner

tămîni, sau **triamcinolona acetonid** (*kenalog*), suspensie apoasă, cîte 40 mg la intervale de 2 săptămîni. Preparate de acest tip sînt avantajoase pentru cure intermitente, în scopul controlului episoadelor de agravare a astmului.

Folosirea cortizonilor pe cale sistemică poate fi cauză de *reacţii adverse importante:* diminuarea rezistenţei la infecţii, tulburări psihice, edeme, epuizare musculară, diabet, sindrom Cushing iatrogen; ulcerul cortizonic şi osteoporoza sînt relativ rare la astmatici. Tratamentul abuziv duce la inhibarea funcţiei şi chiar la atrofia glandelor corticosuprarenale, cu fenomene de hipocorticism, manifeste mai ales atunci cînd se întrerupe brusc medicaţia cortizonică. La motivele de corticodependenţă proprii bolii tratate se adaugă în acest caz insuficienţa corticosuprarenală. Indicarea judicioasă a medicaţiei cortizonice, evitarea tratamentului îndelungat (în măsura posibilului) şi a preparatelor cu acţiune de lungă durată, de felul dexametazonei sau betametazonei (care inhibă puternic sistemul hipotalamo-hipofizo-suprarenal), curele intermitente, administrarea de doze unice o dată la 2 zile, micşorează riscul insuficienţei corticosuprarenale.

În ultimul timp au fost introduse în terapeutică *preparate cortizonice antiastmatice pentru uz local,* care se administrează prin inhalaţii, sub formă de aerosoli. Aşa sînt **dexametazona izonicotinat** (*dexamethason isonicotinat, auxilozon, auxizone*), recomandată în doză de 2 puf-uri (250 mcg) de 1—4 ori/zi, şi **beclometazona dipropionat** (*beclomethason dipropionat, becotide*), din care se administrează cîte 2 puf-uri (100 mcg) de 3—4 ori/zi (la nevoie se poate creşte pînă la 800 mcg/zi, apoi se reduce treptat). Efectul este selectiv la nivelul bronhiilor, datorită absorbţiei reduse prin mucoasă, ceea ce permite evitarea (în mare măsură) a fenomenelor cortizonice sistemice, mai ales a deprimării corticosuprarenalei. Totuşi preparatele de acest tip trebuie folosite cu prudenţă la ulceroşi şi în toate situaţiile care contraindică cortizonii. Reacţiile adverse sînt rare şi minore: uşoară răguşeală, suprainfecţii cu candida (se asociază nistatină). Dacă sub tratament survin infecţii respiratorii se administrează antibiotice. Utilizarea la bolnavii cu tuberculoză latentă sau evolutivă este contraindicată.

Preparatele cortizonice în aterosoli sînt indicate în astmul bronşic, fiind de ales la bolnavii corticodependenţi — în acest caz devine de multe ori posibilă reducerea dozei de prednison, chiar suprimarea administrării sistemice a cortizonilor. De asemenea, sînt indicate în formele severe de astm, care necesită utilizarea frecventă de bronhodilatatoare. În starea de rău astmatic sînt practic ineficace (substanţa activă nu poate ajunge la locul de acţiune din cauza obstrucţiei intense).

Scanned with OKEN Scanner

18.3. CROMOGLICATUL

Cromoglicatul disodic (*sodium cromoglycate, intal, lomudal*) este un derivat biscromonic sintetizat după modelul kelinei. Medicamentul nu modifică parametrii normali ai mecanicii ventilatorii şi nu antagonizează efectul bronhoconstrictor al histaminei sau al altor spastice, dar *inhibă* în mod caracteristic *astmul alergic*. În condiţii experimentale, administrat înaintea inhalării alergenului, protejează de bronhospasm timp de circa 6 ore, dar administrat la 15 minute după antigen este lipsit de efect. Studii clinice controlate au dovedit o eficacitate reală în astmul alergic, mai ales la tineri — unde rezultatele favorabile pot atinge procentul de 90. Efectele cromoglicatului se datoresc predominant inhibării consecinţelor tisulare ale reacţiei antigen-anticorp, în cadrul reacţiilor alergice de tip anafilactic; este probabil că medicamentul stabilizează membrana mastocitelor, împiedicînd eliberarea histaminei şi altor substanţe spasmogene.

Cromoglicatul se prezintă sub formă de pulbere, în capsule, care se administrează prin inhalaţie, cu ajutorul unui turboinhalator special. Doza utilă este de 20 mg (o capsulă) de 3—4 ori/zi. Efectul favorabil se evidenţiază după cîteva zile de tratament şi se poate menţine cîteva săptămîni după oprirea acestuia. Principala indicaţie o reprezintă astmul alergic; de asemenea s-au semnalat rezultate favorabile în astmul sever, neinfectat, sub tratament cortizonic — cromoglicatul permiţînd uneori reducerea dozei sau suprimarea medicaţiei cortizonice. O altă indicaţie este rinita alergică. Medicamentul poate fi încercat şi în alveolita alergică.

Cromoglicatul este bine suportat. Inhalarea poate fi urmată uneori de răguşeală (se recomandă ingestia de lichide) sau de bronhospasm trecător (se asociază cu izoprenalină sau alt simpatomimetic bronhodilatator).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ADVENIER C. — Pharmacologie de bronchodilatateurs, *Rev. Med.* 1973, 18, 1161; * * * — Deaths from asthma in young people (editorial), *Brit. Med. J.*, 1972, *1*, 459; JENNE J. S., WYZE E., ROOD F. S., MACDONALD F. M. — Pharmacokinetics of theophyline, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1972, *13*, p. 349; KNOWLES J. P. — Difficulties in weaning in steroid treatment of asthma, *Brit. Med. J.*, 1961, *2*, 139; LANZA M. — Intoxication par theophilline, *Ars Medici*, 1973, *28*, 4, 695; MOREAU A. — L'asthme allergique, traitements adjuvants. Entretiens de Bichat, 1972, 241, *Exp. Sci. Paris*; PEPYS J., FRANKLAND A. W. (red.) — Proceedings of disodium cromoglycate in allergic airways disease, Butterworth, London, 1970; POPESCU C., PÎRVULESCU P. — Tratamentul astmului bronşic cu cromoglicat disodic (Intal), *Med. Interna*, (*Buc.*), 1971, *23*, 6, 721; RACOVEANU C., STĂNESCU D., MANICATIDE M.,

Scanned with OKEN Scanner

STROESCU V. — The bronchodilator effects of orciprenaline and salbutamol. *P.M.J.*, *47*, supl., 83; RÎMNICEANU R. — Actualităţi în tratamentul astmului bronşic, *Viaţa med.*, 1973, *20*, 8, 365; * * * — Sympathomimetic bronchodilators (editorial), *Lancet*, 1971, *1*, 533; WALKER S. R., EVANS M. D., RICHARDS A. J., PATERSON J. W. — The clinical pharmacology of oral and inhalated salbutamol, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1972, *13*, 861; WALSH S. D., GRANT I. W. B. — Corticosteroids in treatement of chronic asthma, *Brit. Med. J.*, 1966, *2*, 796.

19. DIURETICELE ŞI ANTIDIURETICELE

19.1. DIURETICELE

Diureticele sînt substanţe care stimulează procesul de formare a urinii, crescînd cantitatea de sare şi apă eliminată. Efectul este mai evident la edematoşi, unde pot realiza reechilibrarea hidroelectrolitică. *Diureza saluretică* este caracterizată prin eliminarea unei urini bogate în sare, pe cînd în cazul *diurezei apoase* creşte predominant eliminarea de apă.

Diferitele medicamente diuretice se deosebesc prin timpul de instalare şi durata acţiunii, prin potenţă, prin mecanismul de acţiune şi prin tipul şi frecvenţa reacţiilor adverse. În condiţii clinice, potenţa se exprimă relativ la natriureză (care se determină la bolnavi ce nu prezintă tulburări ale metabolismului hidro-mineral), sau relativ la pierderea de apă (apreciată prin pierderea în greutate la bolnavi cu edeme cardiace). Influenţarea acestor doi parametri este diferită, în funcţie de modul cum acţionează diureticul. Lipsa unei corelaţii riguroase între efectul natriuretic şi pierderea în greutate explică divergenţele privind potenţa comparativă a diverselor diuretice. Indicaţii asupra mecanismului de acţiune se obţin din analiza tipului de excreţie a electroliţilor; cercetarea funcţiei renale — determinarea fluxului plasmatic (PAH), a filtrării glomerulare (inulină), a *clearance*-ului apei libere — furnizează informaţii suplimentare.

Cele mai multe dintre diureticele de largă folosinţă terapeutică îşi datoresc efectul *împiedicării* funcţiei unuia sau altuia dintre *mecanismele*

Scanned with OKEN Scanner

transportoare active care asigură reabsorbţia tubulară a ionilor de sodiu. Astfel, poate fi diminuată *reabsorbţia izoosmotică* care are loc în tubul proximal — consecutiv sînt reţinuţi în urină ioni de sodiu în exces împreună cu echivalentul electrochimic de ioni de clor şi echivalentul osmotic de molecule de apă, ceea ce determină o eliminare sporită de sare

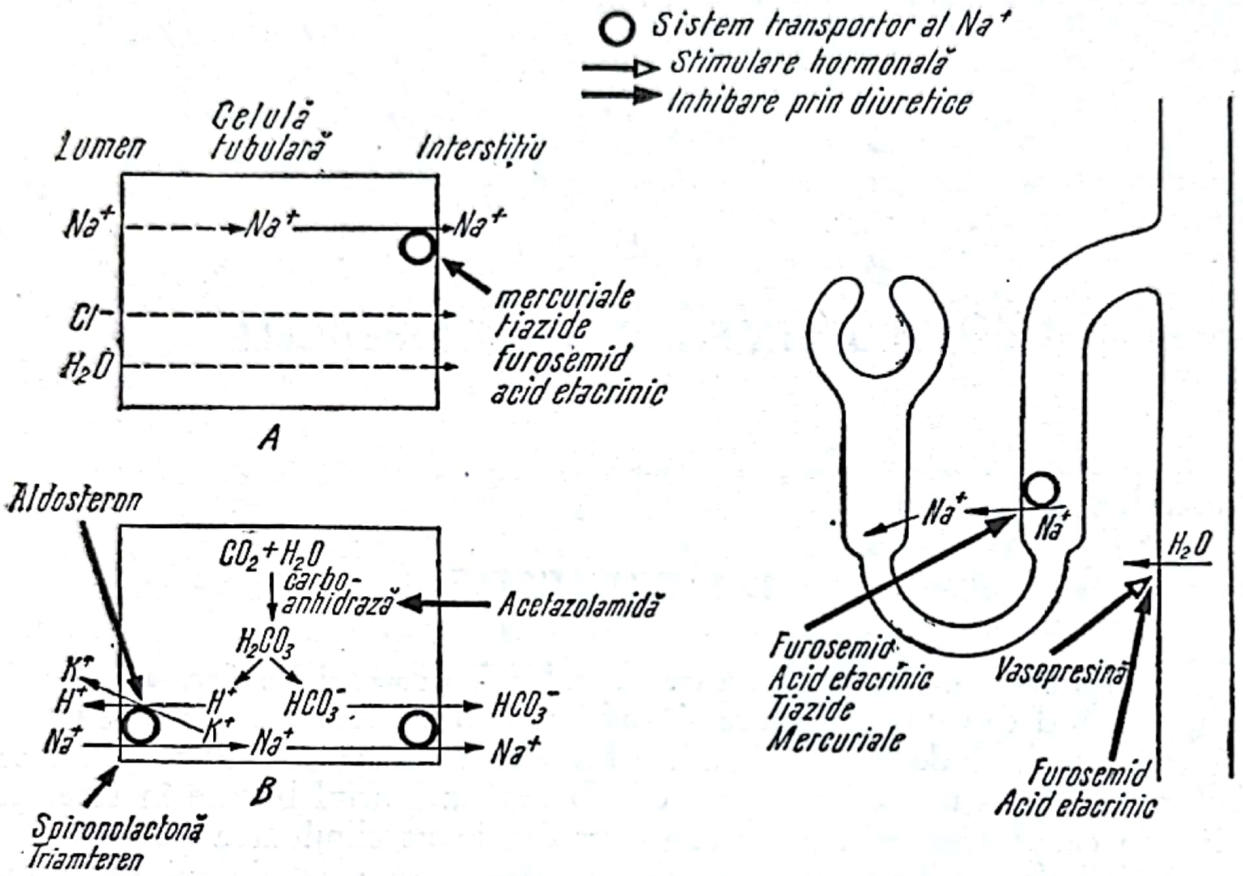


Fig. 49. Sistemele transportoare ale sodiului la nivelul nefronului şi influenţarea lor medicamentoasă.

A — transport izoosmotic; *B* — transport prin schimb ionic; *C* — transport în cadrul mecanismului de diluare.

şi apă. Alte diuretice *modifică mecanismul de diluare şi concentrare a urinii;* ele inhibă sistemul transportor activ, care asigură trecerea ionilor de sodiu din ramura ascendentă a ansei Henle spre interstiţiu, apoi spre ramura descendentă. O a treia posibilitate constă în *inhibarea reabsorbţiei sodiului prin schimb ionic* — cu ionii de potasiu şi ionii de hidrogen — proces care fiziologic este controlat de aldosteron.

Deoarece urina provine din plasmă, creşterea diurezei sub influenţa medicaţiei diuretice va duce la *scăderea trecătoare a volumului plasmatic,* cu hemoconcentraţie, creşterea valorii hematocritului şi a concentraţiei proteinelor plasmatice, creşterea presiunii oncotice şi scăderea presiunii hidrostatice intravasculare. Aceasta favorizează trecerea lichidelor din-

Scanned with OKEN Scanner

spre interstiţiu înspre plasmă, refăcînd volemia şi permiţînd, în continuare, creşterea diurezei. Aşa se explică *mobilizarea edemelor.*

Mişcarea lichidelor provocată de medicaţia diuretică nu este de tip fiziologic, procesul de formare a urinii fiind mai rapid decît cel de transfer al lichidului interstiţial către sînge. De aceea administrarea repetată duce la scăderea volemiei, uneori cu hiperaldosteronism secundar, ceea ce poate limita efectul diuretic. Folosirea intensivă neîntrerupt, timp îndelungat, nu permite reechilibrarea lichidiană, ducînd la *contracţia excesivă a volumului plasmatic,* cu scăderea presiunii arteriale (mai ales în ortostatism), a celei venoase, şi tahicardie; filtrarea glomerulară diminuează, creşte azotemia şi creatininemia. Această situaţie, care impune oprirea tratamentului, poate fi evitată prin folosirea intermitentă a diureticelor.

Urina abundentă, eliminată sub acţiunea diureticelor, are o compoziţie diferită de aceea a lichidului extracelular, ceea ce face posibilă apariţia de *dezechilibre electrolitice.*

Pierderea acută de sodiu poate apare în urma unei salureze brutale, la bolnavii sub regim hiposodat strict. Ea se caracterizează prin somnolenţă, chiar letargie, hipotensiune, turgor scăzut, natremie normală, uneori valori crescute ale ureei şi creatininei serice. Pentru corectare se recomandă liberalizarea dietei, eventual administrarea suplimentară de clorură de sodiu (la nevoie intravenos). *Pierderea cronică de sodiu* prin tratament diuretic prelungit, la bolnavii cu dietă restrictivă, duce la *hiponatremie* cu somnolenţă şi hipotensiune. În acest caz este necesară suplimentarea clorurii de sodiu, în funcţie de valoarea deficitului de sodiu. *Hiponatremia cronică de diluţie,* care este favorizată de diuretice, poate apare la bolnavii cu edeme cronice, care consumă cantităţi mari de lichide avînd o diureză apoasă deficitară. Tratamentul constă în reducerea aportului de apă (500 ml/zi), întreruperea diureticelor, eventual administrarea de manitol (mici cantităţi din soluţia 25%) sau de cortizoni.

Pierderea excesivă de ioni de potasiu şi hidrogen sub influenţa diureticelor duce la *hipokaliemie şi alcaloză.* Aceasta se datoreşte excesului de ioni de sodiu în urina tubulară, cu stimularea consecutivă a schimbului Na^+ —K^+, H^+; poate interveni ca factor favorizant hiperaldosteronismul secundar reducerii volumului plasmatic. Hipokaliemia este mai frecventă la începutul tratamentului, cînd diureza este abundentă şi restricţia dietetică severă, şi în cazul administrării prelungite de diuretice. Semnele clinice — anorexie, greaţă, slăbiciune, somnolenţă, aritmii ectopice (mai ales sub tratament digitalic) — apar atunci cînd hipokaliemia traduce o scădere a potasiului total din organism. Hipokaliemia este îndeosebi periculoasă la cirotici, unde poate contribui la declanşarea comei hepatice; de asemenea creşte toxicitatea digitalicelor. Pentru prevenirea sau corectarea deficitului de potasiu este necesară creşterea aportului alimentar

Scanned with OKEN Scanner

de săruri de potasiu (fructe şi legume ca atare sau sub formă de sucuri, ouă), la nevoie suplimentarea medicamentoasă de clorură de potasiu (oral, 2—3 g sau 25—40 mEq/zi); uneori este avantajoasă asocierea diureticelor antialdosteronice, care spre deosebire de alte diuretice favorizează reţinerea de potasiu. Administrarea de săruri de potasiu trebuie evitată la bolnavii cu insuficienţă renală, din cauza riscului creşterii excesive a potasemiei.

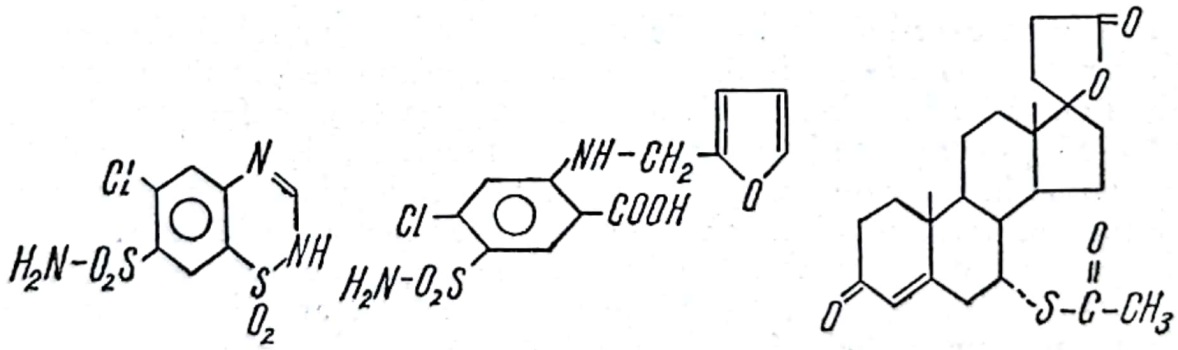
Hipocloremia cu alcaloză, care apare uneori sub tratament diuretic, se explică prin pierderea în exces de ioni de clor, corespunzător sumei principalilor cationi eliminaţi (sodiu şi potasiu). Hipocloremia reprezintă un factor de autolimitare a acţiunii diuretice, necesitînd administrarea de clorură de amoniu sau clorură de calciu.

Majoritatea diureticelor pot provoca hiperuricemie, probabil prin interferarea secreţiei tubulare de acid uric. De asemenea este posibilă modificarea toleranţei la glucoză.

Diureticele sînt indicate pentru tratamentul edemelor: în insuficienţa cardiacă, în ciroze, în sindromul nefrotic, în insuficienţa renală cronică, în sarcină. De asemenea pot fi utile în faza precoce a insuficienţei renale acute şi în unele intoxicaţii medicamentoase. O indicaţie particulară o reprezintă hipertensiunea arterială. Utilizarea se face diferenţiat, în funcţie de particularităţile farmacodinamice, farmacocinetice şi riscul reacţiilor adverse pentru diferitele grupe de diuretice, în cadrul unui tratament complex (medicamentos, de echilibrare electrolitică, dietetic).

19.1.1. DIURETICELE TIAZIDICE ŞI ÎNRUDITE

Această grupă cuprinde o serie de diuretice cu structură de *sulfamide benzotiadiazinice*, avînd drept cap de serie *clorotiazida*.



Hidroclorotiazidă *Furosemid* *Spironolactonă*

Fig. 50. Structura chimică a unor substanţe diuretice.

Scanned with OKEN Scanner

Acțiunea diuretică este *moderată* — pentru efectul maximal volumul urinii crește de 2—3 ori, iar ionii de sodiu eliminați reprezintă 5—8% din cantitatea filtrată. În afara sodiului, este mărită eliminarea de ioni de potasiu și magneziu. Urina are o osmolaritate crescută (*predomină salureza*) și este alcalină (mai ales pentru dozele mari). Excreția calciului este diminuată. Efectul se instalează după aproximativ o oră de la administrarea orală a unei doze terapeutice, este maxim la 2—4 ore și se menține obișnuit 12 ore sau ceva mai mult.

Compușii tiazidici diminuează *clearance*-ul apei libere (CH_2O) în condiții de hidratare, acționînd predominant la nivelul segmentului cortical al ansei Henle, care asigură procesul de diluare a urinei. Aceasta explică concentrarea urinii. Creșterea globală a natriurezei se datorește probabil deprimării reabsorbției active a ionilor de sodiu. Filtrarea glomerulară este ușor diminuată, ca urmare a creșterii presiunii intracapsulare. Dozele mari au oarecare efect inhibitor asupra carboanhidrazei, micșorînd schimbul Na^+—H^+ dintre urină și celulele tubulare, ceea ce explică alcalinizarea urinii. Schimbul Na^+—K^+ crește, datorită cantității mai mari de ioni de sodiu la dispoziție în urină și ca o compensare a reducerii schimbului Na^+—H^+. Corespunzător se elimină mai mult potasiu.

Dozele mari de diuretice tiazidice, sau tratamentul prelungit *pot tulbura echilibrul hidroelectrolitic și acidobazic*, provocînd hiponatremie, hipokaliemie și alcaloză metabolică. Datorită diminuării filtrării glomerulare (prin creșterea presiunii intracapsulare și mai ales secundar contracției volumului plasmatic), insuficiența renală poate fi agravată. Creșterea amoniemiei (alături de hipokaliemie) este periculoasă în insuficiența hepatică. Creșterea uricemiei poate declanșa criza gutoasă. Tiazidele sînt capabile să *crească glicemia* și micșorează toleranța la glucide, probabil prin acțiune toxică directă asupra celulelor insulare; acest efect este dăunător mai ales la cei cu diabet manifest sau cu diabet latent.

Alte efecte nedorite, rare sau foarte rare, sînt: tulburări digestive (anorexie, greață, vomă, diaree sau constipație), erupții cutanate (inclusiv prin fotosensibilizare), parestezii, slăbiciune, oboseală, icter, pancreatită, purpură trombocitopenică.

Diferiții compuși tiazidici se absorb variabil din intestin, în funcție de liposolubilitate, ceea ce reprezintă probabil factorul determinant pentru mărimea dozei terapeutice. Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 50—80%, ceea ce le prelungește durata de acțiune. Eliminarea se face prin secreție tubulară, folosind același mecanism transportor ca acidul p-aminohipuric, benzilpenicilina și alți acizi organici slabi; porțiunea neionică poate fi reabsorbită. O parte se elimină prin bilă și se reabsoarbe intestinal.

Scanned with OKEN Scanner

Diureticele tiazidice se administrează oral, două doze, o doză pe zi, sau chiar o doză la două zile (în funcţie de durata de acţiune a fiecărui compus). Cura se face continuu, pînă la obţinerea efectului dorit, dar dacă tratamentul este prelungit se recomandă pauze de 2—3 zile în fiecare săptămînă, (de exemplu, sîmbăta şi duminica).

Tiazidele sînt *indicate* în toate situaţiile în care este necesară eliminarea treptată a excesului de sare şi apă — edeme slabe sau moderate, cardiace, cirotice sau renale — unde reprezintă diureticul de primă alegere. Eficacitatea este evidentă în insuficienţa cardiacă dreaptă, unde asociaţia digitalic-diuretic tiazidic permite obişnuit dispariţia edemelor periferice; în insuficienţa stîngă cu dispnee de efort şi ortopnee, diureticul se asociază tonicardiacului, atunci cînd acesta nu poate controla singur starea bolnavului. În edemul şi ascita cirotică care nu cedează la dieta hiperproteică se recomandă doze mici de tiazide (acestea sînt eficace numai dacă filtrarea glomerulară nu este prea mult scăzută — sub 25 ml/minut). Edemul sindromului nefrotic răspunde relativ slab (mai ales dacă nu se corectează hipoproteinemia şi filtrarea glomerulară este mică). Efectele sînt bune în toate tipurile de edem de sarcină, dar această indicaţie impune prudenţă, deoarece s-au semnalat tulburări hematologice — hemoliză, trombocitopenie — la nou-născuţi şi la mame.

Diureticele tiazidice se utilizează larg pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. Indicaţii secundare sînt diabetul insipid (prin deficit de vasopresină sau nefrogenic), unde tiazidele favorizează concentrarea urinii, şi litiaza calcică prin hipercalciurie idiopatică, în care este avantajoasă diminuarea eliminării calciului prin urină.

Principalele *contraindicaţii* sînt insuficienţa renală, aritmiile digitalice şi alte stări de hiperexcitabilitate miocardică. Folosirea la ciroticii decompensaţi impune multă prudenţă. Diabetul, guta, stările de hipokaliemie constituie contraindicaţii relative.

Principalele diuretice tiazidice şi dozele obişnuit recomandate sînt următoarele:

clorotiazida (*chlorothiazid*), 500 mg de 2 ori/zi;

hidroclorotiazida (*hydrochlorothiazid, esidrex, nefrix*+), 25—50 mg de 2 ori/zi;

bendroflumetiazida (*bendroflumethiazid*), 5—10 mg o dată/zi;

butizida (*butizidum, buthiazid, ufrix*+), 5—15 mg o dată/zi;

ciclopentiazida (*cyclopenthiazid*), 0,5 mg o dată/zi;

meticlotiazida (*methychlothiazid*), 2,5—5 mg o dată/zi;

politiazida (*polythiazid, renese*), 1—2 mg o dată/zi sau la 2 zile.

Alte diuretice înrudite chimic cu tiazidele şi care au proprietăţi asemănătoare sînt:

clopamida (*clopamidum, brinaldix*), 10—20 mg o dată/zi;

Scanned with OKEN Scanner

clortalidona (*chlortalidone, hygroton*), 100—200 mg o dată/zi sau la 2 zile.

clorexolona (*chlorexolone, flonatril*), 25—100 mg o dată/zi sau la 2 zile;

mefruzida (*mefruside, baycaron*), 25—50 mg o dată/zi;

quinetazona (*quinethazone, aquamox*), 50—100 mg o dată/zi.

19.1.2. FUROSEMIDUL ŞI ACIDUL ETACRINIC

Furosemidul* (*furosemidum, lasix*) este un diuretic sulfamidic derivat al acidului furfuril antranilic, deosebit chimic şi farmacodinamic de sulfamidele benzotiadiazinice.

Sub influenţa furosemidului se elimină un volum mare de urină uşor hipotonă, bogată în ioni de sodiu şi clor (mai ales). Raportul sodiu/potasiu urinar este mai mare decît în cazul tiazidelor, dar cantitatea totală de potasiu eliminat este superioară, datorită abundenţei diurezei. Eliminarea de bicarbonaţi, ca şi cantitatea totală de ioni de hidrogen în urină, sînt uşor crescute, pH-ul urinar fiind nemodificat sau slab alcalin.

Acţiunea diuretică este *foarte intensă*. După injectarea intravenoasă a 25—100 mg furosemid, diureza maximă atinge 25—50% din filtratul glomerular, adică circa 30—60 ml/minut la omul normal; natriureza maximă reprezintă 17—27% din ionii de sodiu filtraţi. În condiţii clinice, la bolnavi cu edeme cardiace, o singură doză poate duce la pierderea a 250—500 mEq sodiu şi 8 litri de apă în 24 ore. Diureza creşte chiar în cazul unei filtrări glomerulare reduse (sub 15 ml/min.). *Efectul* este rapid şi *de scurtă durată* — natriureza începe la 30—60 minute după administrarea orală, este maximă după 2—4 ore şi durează 6—8 ore; cînd se injectează intravenos, diureza începe să crească după 10—15 minute, este maximă la 15—30 minute şi durează 2—3 ore.

Furosemidul scade *clearance*-ul apei libere (CH_2O) în condiţii de hidratare, adică diminuează capacitatea de a excreta excesul de apă; de asemenea diminuează reabsorbţia apei libere (TcH_2O) în condiţii de hidropenie, deci micşorează capacitatea de a păstra apa. Acţiunea se datoreşte blocării reabsorbţiei sodiului în segmentul larg al ramurii ascendente a ansei Henle, respectiv interferării mecanismelor de diluţie şi concentraţie. Este probabilă şi deprimarea reabsorbţiei proximale a ionilor de sodiu, dovadă cantitatea mare de lichid care ajunge la nefronul distal. Se presupune că diminuarea reabsorbţiei sodiului este consecinţa inhibării ATP-azei NA—K activată. Creşterea bicarbonaţilor în urină este rezultatul acţiunii (slabe) de inhibare a carboanhidrazei. Pierderea de potasiu se datoreşte stimulării schimbului K^+—Na^+, secundar excesului de sodiu în urina tubulară. Filtrarea glomerulară este nemodificată, sau poate

Scanned with OKEN Scanner

creşte, ca urmare a măririi fluxului sanguin renal. Aceasta explică eficacitatea în condiţii de filtrare scăzută.

Activitatea intensă a furosemidului este legată de *riscuri crescute.* Diureza excesivă poate provoca deficit de sodiu, cu slăbiciune, oboseală, chiar colaps ortostatic; aceste tulburări sînt asociate cu creşterea valorii hematocritului şi a ureei sanguine. Corectarea se face repede, la oprirea tratamentului şi liberalizarea dietei. Deficitul de potasiu este frecvent, fiind în funcţie de răspunsul natriuretic şi de hiperaldosteronismul secundar; hipokalcemia face necesară suplimentarea de clorură de potasiu, eventual asocierea cu spironolactonă. Alcaloza, care survine relativ rar (mai frecvent la cirotici) şi se datoreşte hipocloremiei, nu limitează efectul diuretic; corectarea se face prin clorură de amoniu sau acetazolamidă. Inhibarea secreţiei de acid uric provoacă uneori hiperuricemie. Alte efecte nedorite sînt greaţa şi erupţiile cutanate. S-au semnalat tulburări de auz reversibile, pentru dozele mari administrate la bolnavi cu insuficienţă renală.

Furosemidul se absoarbe repede din intestin, dar incomplet şi variabil. Este în parte metabolizat în organism. Se excretă repede prin filtrare glomerulară şi secreţie tubulară proximală.

Se administrează oral, 40—240 mg/zi (în 2—4 prize) sau intravenos 40—1000 mg/zi — este caracteristică *gama largă de doze utilizabile.* Este indicat în edemele severe, rezistente la diureticele mai puţin active. În insuficienţa cardiacă dreaptă cu edeme marcate, care nu au putut fi eliminate prin tiazide, se recomandă furosemid oral, 40 mg de 2 ori/zi, crescînd la nevoie pînă la 240 mg/zi. În insuficienţa stîngă cu dispnee paroxistică nocturnă şi edem pulmonar acut se injectează intravenos 40—80 mg. În ciroze folosirea furosemidului trebuie rezervată cazurilor cu ascită severă şi rebelă; este necesară multă prudenţă din cauza pericolului mare de dezechilibru electrolitic şi a riscului precipitării comei hepatice. În sindromul nefrotic dozele utile sînt de 40—160 mg zilnic, dacă edemele sînt moderate, 160—1000 mg/zi, dacă sînt severe. Furosemidul este diureticul de ales în insuficienţa renală cronică, datorită acţiunii intense şi capacităţii de a creşte fluxul sanguin renal şi filtrarea glomerulară — se administrează 240 mg de 2 ori/zi, crescînd la nevoie pînă la 500 mg de 2—3 ori/zi. De asemenea poate fi util în cazuri selecţionate de oligurie în stadiul precoce al insuficienţei renale acute (în asociaţie cu manitolul) — 40 mg intravenos. O altă indicaţie este preeclampsia sau eclampsia. În intoxicaţii acute medicamentoase injectarea intravenoasă de furosemid poate grăbi eliminarea toxicului.

Furosemidul trebuie utilizat cu grijă, mai ales atunci cînd se folosesc doze mari sau în prezenţa unor factori de risc. Este necesar controlul electroliţilor, al ureii şi al creatininei în ser, trebuie urmărite semnele de depleţie de volum. Stările de hipokaliemie, ciroza decompensată în

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VIII

Indicaţiile diferitelor diuretice (în tabel este prevăzută numai medicaţia diuretică — aceasta trebuie asociată cu restul măsurilor terapeutice adecvate, inclusiv corectarea eventualelor tulburări ale echilibrului hidroelectrolitic sau acidobazic)

Insuficienţă cardiacă dreaptă: hidroclorotiazidă 25—50 mg de 2 ori/zi; la nevoie furosemid 40 mg de 2—4 ori/zi sau acid etacrinic 50 mg de 2—4 ori/zi şi spironolactonă 100—200 mg/zi sau triamteren 100—200 mg/zi.

Insuficienţă cardiacă stîngă: aminofilină 250 mg intravenos, furosemid 40 mg intravenos sau acid etacrinic 50 mg intravenos.

Edeme şi ascită cirotică: hidroclorotiazidă 20—50 mg de 1—2 ori/zi, spironolactonă 100—200 mg/zi sau triamteren 100—200 mg/zi; la nevoie manitol 20 mg intravenos 3—4 zile, aminofilină 250 mg intravenos de 2 ori/zi.

Edeme nefrotice: furosemid 40—160 mg/zi sau acid etacrinic 50—200 mg/zi; la nevoie furosemid 160—1000 mg/zi sau acid etacrinic 200—800 mg/zi, manitol 20 g intravenos 3—4 zile, aminofilină 250 mg intravenos de 2 ori/zi.

Insuficienţă renală cronică: furosemid 240 mg de 2 ori/zi, se creşte pînă la 500 mg de 2 ori/zi.

Insuficienţă renală acută: manitol 20 g în 100 ml apă distilată intravenos, furosemid 40 mg intravenos sau acid etacrinic 50 mg intravenos.

stadiu precomatos, intoxicaţia digitalică, reprezintă contraindicaţii. Trebuie folosit cu prudenţă în insuficienţa cardiacă gravă, în caz de tulburări de micţiune, la gutoşi şi în sarcina timpurie.

Acidul etacrinic (*acidum etacrynicum, edecrin*) este un derivat aril-oxiacetic, diferit chimic de furosemid, dar asemănător farmacodinamic. *Acţiunea diuretică* este *foarte intensă*. Creşte mult eliminarea sodiului (pentru doza maximală, 23—30% din cantitatea filtrată) şi a clorului (mai mult decît sodiul), creşte eliminarea potasiului şi a ionilor de hidrogen (urina este acidă). Efectul diuretic este independent de pH-ul mediului intern şi apare chiar în condiţii de filtrare glomerulară mult redusă. Acţiunea se instalează rapid — valorile maxime sînt atinse la 2 ore de la administrarea orală — şi este de scurtă durată — aproximativ 6 ore. Acidul etacrinic scade valorile TcH_2O şi CH_2O. Este micşorată reabsorbţia sodiului la nivelul segmentului medular al ramurii ascendente a ansei Henle şi în tubul proximal, probabil prin inhibarea unor enzime care intervin în mecanismul transportor (în special ATP-aza membranară).

Ca şi furosemidul poate fi cauză de tulburări hidroelectrolitice importante: deshidratare, alcaloză cu hipocloremie, hipokaliemie. Creşte uricemia şi poate declanşa criza la gutoşi. Alte efecte nedorite sînt: diaree, uneori severă, greaţă, epigastralgii, chiar hemoragii gastrice (la injecţii intravenoase), erupţii cutanate, surditate reversibilă (dozele mari la uremici).

Acidul etacrinic se administrează oral, 50—800 mg/zi (în 2—4 prize), sau intravenos 25—100 mg. Are aceleaşi indicaţii şi contraindicaţii ca

Scanned with OKEN Scanner

furosemidul. Este considerat un *diuretic de rezervă*, de ales în cazuri selecţionate, rezistente la alte tratamente, sau care impun deshidratarea de urgenţă. Folosirea necesită supravegherea regulată a ionogramei sanguine şi urinare.

19.1.3. DIURETICELE MERCURIALE

O serie de compuşi organomercuriali — mercurofilina (*mercurophylin, novurit*), mersalilteofilina (*mersalyl-theophylin, salyrgan*), mercaptomerina — au acţiune diuretică marcată, situîndu-se ca intensitate între aceea a tiazidelor şi furosemidului. Acţiunea se datoreşte inhibării reabsorbţiei tubulare a sodiului, probabil prin blocarea, de către ionii mercurici eliberaţi, a grupărilor sulfhidril ale unor proteine enzimatice sau transportoare. Se injectează intramuscular. Diureticele mercuriale sînt actualmente puţin folosite din cauza toxicităţii mari — dozele mari sau chiar dozele mici la bolnavii cu insuficienţă renală pot provoca necroza epiteliului tubular renal.

19.1.4. ACETAZOLAMIDA (INHIBITORII DE CARBOANHIDRAZĂ)

Acetazolamida (*diamox, ederen*$^+$) este o sulfamidă heterociclică cu *acţiune diuretică slabă*. Sub influenţa tratamentului cu acetazolamidă urina devine bogată în bicarbonaţi, aciditatea titrabilă şi amoniuria diminuează, se elimină cantităţi relativ mari de potasiu. Apare o uşoară *acidoză sistemică*. Efectul diuretic este maxim la 2 ore după administrarea orală şi se menţine circa 12 ore; echilibrul acidobazic se reface după 24 ore. Dacă administrarea se repetă la intervale scurte *efectul se autolimitează* — micşorarea rezervei de bicarbonaţi şi acidoza metabolică fac ca diureza să nu mai poată creşte.

Acţiunea diuretică se datoreşte *deprimării activităţii carboanhidrazei* (diureticul se combină cu zincul din molecula enzimei, pe care o inhibă necompetitiv). Carboanhidraza din celulele tubilor renali nu mai poate cataliza formarea acidului carbonic. Consecutiv scade cantitatea de ioni de hidrogen disponibili, schimbul H^+—N^+ este limitat şi ionii de sodiu rămîn în urină, provocînd salureză. De asemenea, în lipsa ionilor de hidrogen, ionii bicarbonici din urină nu mai pot forma acid carbonic, uşor absorbabil, şi se elimină ca bicarbonaţi, iar amoniacul din urină nu se poate transforma în amoniu, şi se reabsoarbe. Diminuarea schimbului Na^+—H^+ duce la creşterea schimbului Na^+—K^+, respectiv la pierdere de potasiu.

Acetazolamida *scade presiunea intraoculară*, micşorînd formarea umoarei apoase — glaucomul reprezintă actualmente principala sa indicaţie terapeutică. Poate *inhiba secreţia gastrică acidă*, fiind recomandată

Scanned with OKEN Scanner

uneori în boala ulceroasă. De asemenea are proprietăţi anticonvulsivante, utile în unele forme de epilepsie. Aceste acţiuni, datorite tot blocării carboanhidrazei, nu se autolimitează.

Reacţiile adverse sînt relativ rare şi minore: greaţă, anorexie, somnolenţă, ameţeli. Favorizează cristaluria şi formarea calculilor de fosfat de calciu. S-au semnalat cazuri de leziuni renale (similare celor produse de alte sulfamide), trombocitopenie, agranulocitoză.

Acetazolamida se administrează oral, posologia ca diuretic fiind de 250 mg o dată/zi 2—3 zile, apoi 250—500 mg de 2 ori/săptămînă (în caz de folosire îndelungată este necesară o dietă bogată în săruri de potasiu, eventual suplimentarea de clorură de potasiu, oral). Acetazolamida sodică poate fi injectată intramuscular sau intravenos (lent sau în perfuzie), 500 mg o dată (în glaucomul acut sau în status epilepticus).

Este diureticul de ales în cordul pulmonar cronic, cu acidoză respiratorie şi insuficienţă cardiacă, unde scade cantitatea de bicarbonat acumulat în sînge şi calmează dispneea. În rest, utilizarea ca diuretic nu este avantajoasă.

19.1.5. SPIRONOLACTONA ŞI TRIAMTERENUL (ANTAGONIŞTI AI ALDOSTERONULUI)

Spironolactona^{+} (*spironolacton, aldactone*) este un derivat 17-spirolactosteroidic, asemănător chimic cu aldosteronul.

Efectul diuretic, relativ slab, se instalează lent (după 2—4 zile de la începerea tratamentului) şi este de lungă durată (2 zile sau mai mult de la întreruperea administrării). Creşte eliminarea apei şi a sării, dar scade eliminarea potasiului, a ionilor de hidrogen şi a amoniului; urina este alcalină şi aciditatea titrabilă mică. Efectul spironolactonei apare numai în prezenţa aldosteronului, fiind mai marcat în condiţii de hiperaldosteronism. Creşterea diurezei se datoreşte antagonizării hormonului, posibil prin competiţie pentru o substanţă receptoare de la nivelul ţesuturilor importante pentru reglarea electrolitică. Sub influenţa diureticului *este împiedicat efectul antidiuretic al aldosteronului* (care favorizează reabsorbţia sodiului mai ales la nivelul tubului distal, stimulînd schimbul Na^{+}—H^{+}, K^{+}).

Creşterea diurezei este marcată atunci cînd spironolactona se asociază cu alte diuretice — tiazidice, mercuriale, furosemid — care împiedică reabsorbţia sodiului prin alte mecanisme şi pun o cantitate sporită de ioni la dispoziţia schimbului ionic, accentuînd consecinţele blocării efectului aldosteronului. Asociaţiile sînt avantajoase şi pentru că spironolactona împiedică pierderea excesivă de potasiu.

Ca efecte nedorite, spironolactona poate provoca *o creştere marcată a potasemiei* la bolnavii cu insuficienţă renală. Hiponatriemia, semna-

Scanned with OKEN Scanner

lată uneori (mai ales la cirotici), se datorește eliminării de sodiu în exces față de apă (hiponatriemie de diluție); este necesară restricția ingestiei de apă și administrarea de cortizoni, eventual manitol intravenos. În cazuri rare s-au semnalat somnolență, cefalee, greață, vomă, diaree, erupții cutanate, hirsutism, ginecomastie, sîni dureroși, chiar lactație (la femei).

Spironolactona (sub formă microcristalină) se administrează obișnuit pe cale orală. Ca diuretic se recomandă un tratament de atac cu 100 mg de 2—3 ori/zi timp de 3—6 zile, apoi întreținerea efectului cu 50 mg zilnic sau 100 mg de 2 ori/săptămînă. Pentru alte indicații se administrează 50 mg de 2—4 ori/zi. *Canrenoatul* (*kalium canrenoat*) este un derivat injectabil intravenos (lent); doza utilă de 400—800 mg/zi.

Spironolactona este *indicată în stările de hiperaldosteronism*, inclusiv hiperaldosteronismul primar, atunci cînd nu este posibilă intervenția chirurgicală. Rezultate bune se obțin la ciroticii cu hiperaldosteronism secundar, unde asocierea spironolactonei cu diureticele tiazidice (obișnuit puțin eficace ca medicație unică) este deosebit de avantajoasă. Ocazional poate fi folosită asociată altor diuretice (tiazide, furosemid) în edemele cardiace și nefrotice. Alte indicații, secundare, sînt paralizia familială și miastenia gravă, unde creșterea potasemiei contribuie la corectarea deficitului motor.

Triamterenul (*triamteren, dyrenium, dytac*) este un derivat pteridinic cu acțiune diuretică asemănătoare spironolactonei, dar mai rapidă și de durată mai scurtă (se instalează din prima zi de tratament și se menține mai puțin de 2 zile de la întrerupere). Acțiunea se exercită probabil direct asupra tubului contort distal, fiind opusă celei a aldosteronului, fără a fi dependentă de aceasta. Hiperkaliemia poate fi de temut în prezența insuficienței renale (care reprezintă o contraindicație). Alte efecte nedorite posibile sînt diareea, greața și voma, cefaleea, amețelile, erupțiile cutanate; s-au semnalat cîteva cazuri de anemie megaloblastică (la bolnavi cirotici). Se administrează oral, 100—200 mg/zi (asociat diureticelor tiazidice), avînd aceleași indicații ca spironolactona. Nu se asociază cu spironolactona, iar în timpul tratamentului nu se administrează clorură de potasiu.

Amiloridul (*amiloride*), un derivat de amiprazimidă, are proprietăți asemănătoare triamterenului.

19.1.6. DIURETICE XANTINICE

Teofilina (*theophyllin*) și **teobromina** (*theobromin*), alcaloizi xantinici, ca și diferiți compuși de adiție ai acestora — *teofilinetilendiamina* sau *aminofilina* și *teobromina natriusalicilică* sau *diuretina* — au acțiune diuretică slabă.

Scanned with OKEN Scanner

Efectul se datorește măririi circulației renale, cu creșterea consecutivă a filtrării glomerulare și spălarea moleculelor osmotic active din medulară; în plus intervine inhibarea slabă a reabsorbției tubulare a sodiului.

Aminofilina (*aminophyllin, miofilin*$^+$), care este mai larg folosită fiind bine solubilă, este indicată mai ales la cardiaci, unde acționează favorabil prin creșterea diurezei, stimularea inimii și ameliorarea ventilației. Deși slab activă ca diuretic, are avantajul de a nu provoca dezechilibru electrolitic sau acidobazic. În insuficiența cardiacă dreaptă se folosește ca diuretic de întreținere, după ce edemele au fost eliminate prin tiazide sau furosemid. Se administrează obișnuit pe cale orală, cîte 300 mg de 2 ori/zi (pe stomacul plin dacă apar fenomene de iritație gastrică). În insuficiența ventriculară stîngă ușoară cu ortopnee, un supozitor conținînd 400 mg, seara la culcare, poate fi util pentru prevenirea acceselor de dispnee nocturnă (uneori este necesară asocierea cu un hipnotic, pentru a evita insomnia datorită acțiunii stimulante centrale a aminofilinei). În edemul pulmonar acut se injectează intravenos lent 250 mg (injectarea rapidă poate provoca vomă și aritmii severe).

19.1.7. MANITOLUL ȘI ALTE DIURETICE OSMOTICE

Manitolul este un polialcool derivat de manoză. Injectat intravenos crește diureza. Acțiunea este de tip osmotic: moleculele filtrate glomerular nu se reabsorb tubular, reținînd echivalentul osmotic de apă. Datorită valorii mari a fluxului tubular este interferat mecanismul de concentrare distal, eliminîndu-se o urină bogată în apă. Cantitatea de sare este ușor crescută, deoarece diminuarea prin diluare a concentrației ionilor de sodiu în lichidul tubular atrage sodiul peritubular către urină.

Datorită *creșterii diurezei apoase* manitolul este indicat atunci cînd este necesară menținerea unui volum mare de urină, pentru prevenirea anuriei care poate urma erorilor de transfuzie sanguină, arsurilor, intervențiilor chirurgicale majore, șocului etc. Administrat în fazele precoce ale insuficienței renale acute, este capabil să împiedice evoluția ischemiei renale către necroza tubulară acută. Efectul favorabil s-ar datora creșterii fluxului sanguin prin medulară și creșterii fluxului de urină, care inhibă activitatea sistemului renină-angiotensină, respectiv împiedică spasmul angiotensinic al arteriolelor renale. La bolnavii oligurici se injectează intravenos 12,5 g în soluție 25%, în decurs de 3—5 minute; dacă răspunsul diuretic este corespunzător (volumul urinii depășește 40 ml/oră în următoarele 3 ore) se introduce o perfuzie intravenoasă cu soluție 10%, dozată astfel încît debitul urinar să se mențină în jurul a 100 ml/oră (în condițiile unei hidratări adecvate).

Scanned with OKEN Scanner

Creşterea diurezei apoase este utilă şi în intoxicaţiile acute cu substanţe care se elimină prin urină (de exemplu, în coma barbiturică); se injectează iniţial 25 g, continuînd cu perfuzarea dozei potrivite — de obicei 50—100 g/zi — pentru a realiza o diureză convenabilă.

Perfuzia intravenoasă cu soluţie hipertonă de manitol provoacă *deshidratare tisulară.* Acţiunea deshidratantă este uneori *folosită în glaucom.*

Datorită acţiunii osmotice, manitolul poate fi cauză de greaţă, cefalee, ameţeli. Dacă nu reuşeşte să provoace diureză, manitolul reţinut în spaţiul vascular împreună cu echivalentul osmotic de apă provoacă *supraîncărcarea circulatorie* şi favorizează dezvoltarea edemului pulmonar — trebuie folosit cu prudenţă sau evitat la bolnavii cu risc de insuficienţă cardiacă.

Izosorbidul, un derivat de sorbitol, este un diuretic osmotic activ pe cale orală (are gust neplăcut), efectul instalîndu-se lent. A fost recomandat în edemele cirotice.

Ureea are acţiune diuretică osmotică. Folosirea orală a fost practic părăsită din cauza gustului şi mirosului neplăcut. Este indicată, în perfuzie intravenoasă, pentru reducerea presiunii intracraniene şi preoperator, în glaucom. Insuficienţa renală şi hemoragia cerebrală constituie contraindicaţii.

19.1.8. APA ŞI CEAIURILE DIURETICE

Apa şi anumite ceaiuri preparate din *fructele de ienupăr* (*Juniperus communis*), *frunzele de strugurele ursului* (*Arctostaphylos uva ursi*), *coada calului* (*Equisetum arvense*), *cozile de cireşe, mătasea porumbului* etc., provoacă *diureză apoasă.* Acţiunea se datoreşte creşterii volemiei şi hemodiluţiei, care duce la inhibarea secreţiei de vasopresină (hormon antidiuretic). În cazul ceaiurilor, se presupune că intervine, în plus, acţiunea diuretică slabă a sărurilor de potasiu şi oleurilor volatile, conţinute în plantele respective.

Diureza apoasă este utilă *pentru diluarea urinii,* în vederea profilaxiei calculozei urinare şi în inflamaţiile căilor urinare.

19.2. ANTIDIURETICELE

Vasopresina (*vassopresin*) sau *adiuretina* este un hormon peptidic secretat de retrohipofiză. La om (şi la alte specii) hormonul — argipresina (*argipressinum*) — are drept caracteristică prezenţa argininei ca al 8-lea aminoacid în secvenţa de 9 aminoacizi; la alte animale, aminoacidul din această poziţie este lizina, peptidul corespunzător denumit lipresină (*lypressinum*) fiind obţinut şi prin sinteză.

Scanned with OKEN Scanner

Vasopresina *micşorează diureza* şi *concentrează urina*. Efectul apare la doze mici şi este spectaculos la bolnavii cu *diabet insipid*, unde hormonul constituie medicaţia de substituţie. Inhibarea diurezei, care durează 2—3 ore, se datoreşte stimulării reabsorbţiei apei libere, ca urmare a permeabilizării la apă a tubilor distali ai canalelor colectoare. Porii membranelor se dilată, probabil consecutiv depolimerizării structurilor hialuronice; mesagerul biochimic al acestei acţiuni este adenilatul ciclic.

Vasopresina, în doze relativ mari, provoacă vasoconstricţie în teritoriul splanhnic, cu *scăderea* consecutivă a *presiunii portale*. Corespunzător poate opri sîngerarea varicelor esofagiene (cînd aceasta nu este masivă), fiind indicată ca o măsură terapeutică temporară, înaintea intervenţiei chirurgicale.

În caz de supradozare hormonul poate provoca *intoxicaţie cu apă* — bolnavul devine oliguric, iar osmolaritatea plasmei scade; în aceste condiţii se recomandă restricţia strictă a ingestiei de lichide. Dozele mari stimulează direct musculatura netedă, producînd paloare, vasoconstricţie coronariană (poate fi declanşată criza anginoasă), uşoară hipertensiune arterială, colici intestinale şi diaree, colici uterine. Unele preparate pot fi cauză de reacţii alergice.

Vasopresina (*argipresina*) se foloseşte în soluţie apoasă, conţinînd 20 u./ml. Doza recomandată ca antidiuretic este de 10 u. intramuscular, iar cea necesară pentru oprirea sîngerărilor esofagiene, de 20 u. intravenos lent (în 5 minute). Pentru tratamentul cronic al diabetului insipid se preferă suspensia uleioasă de *tanat de vasopresină*, un preparat de depozit care se injectează intramuscular, cîte 2—5 u. o dată la 2—3 zile. *Pulberea de retrohipofiză* (*retrohipofiză*$^+$), care se administrează în insuflaţii nazale, 30—60 mg de 2—3 ori/zi, constituie modalitatea de tratament cea mai puţin costisitoare, dar absorbţia este nesigură; poate provoca iritaţie locală. Preparatul de sinteză — *lipresina* — se injectează sau se pulverizează nazal. Are toate proprietăţile produsului natural, dar nu conţine impurităţi, nefiind antigenic.

Vasopresina trebuie evitată sau folosită cu multă prudenţă la coronarieni, epileptici (retenţia de apă favorizează crizele), la femeile gravide şi în hipertensiunea arterială.

BIBLIOGRAFIE

ANDERTON J. L., KINCAID-SMITH P. — Diuretics, Drugs 1971, *1*, nr. 1 şi 2; BLACOW N. W. (red.) — Martindale: The Extra Pharmacopeia, 26 th ed., Pharmaceutical Press, London, 1972, p. 633—675; CAFRUNY E. J. — Renal pharmacology, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1968, *8*, 131; CIOBANU M. — Diureza osmotică, *Viaţa medicală*, 1969, 18, 1273; FOURNIER A. — La thérapeutique diuretique moderne, *Presse Med.*,

Scanned with OKEN Scanner

1970, *78*, 25, 705 şi 20, 945; GANTT C. L. — Diuretic therapy, Rational Drug. Ther., Aug. 1972; GIROUD J. P., SCHMITT H. — Données actuelles sur la pharmacologie des diurétiques, *Thérapie*, 1968, *23*, 261; KESSLER R. — Clinical pharmacology of chlorothiazide compounds, *Clin. Pharmacol Ther.*, 1962, *3*, 109; KLEEMAN C. R., FICHMAN M. P. — The clinical physiology of water metabolism, *New Engl. J. Med.*, 1967, *277*, 1300; KLEITT S. A., HAMBURGER R. J., MARTZ B. L., FISCH C. — Diuretic therapy, *Amer. Heart. J.*, 1970, *79*, 700; MANOLESCU E., POPESCU E. A. — Diuretice noi, *Viaţa medicală*, 1967, 2, 143; PANAITESCU G. — Indicaţii şi limite ale tratamentului cu diuretice nemercuriale, *Viaţa medicală*, 1963, 11, 721; PANAITESCU G., OLTEANU D. — Manitolul ca diuretic, *Viaţa medicală*, 1966, 14, 987; PEREZ-STABLE EL. C., MATERSON B. I. — Diuretic drug therapy of oedema. *Med. Clin. N. Amer.*, 1971, *55*, 2, p. 359; POPESCU E., CONSTANTIN F. — Furosemidul, valoros diuretic şi antihipertensiv, *Viaţa medicală*, 1968, 13, 197; POPESCU E., MLADINESCU B. — Triampteridina — un nou tip de diuretic, *Medicina internă*, 1965, 9, 1127; ROSS E. J. — Aldosterone and its antagonists. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1965, *6*, 1, 65; SCHÄCHTER A., MAXIMILIAN V. — Medicaţia diuretică, Ed. medicală, Bucureşti, 1964; SELLER R. H., BREST A. N. — Clinical methods of evaluating diuretic agets, in Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation, Nodine J. H., Siegler P. E. (red.) Year Book Medical Publishers, Chicago, 1964, p. 237—244; TACU V., TUDOR G. — Diureticele. *Viaţa medicală*, 1973, *20*, 10, 455 şi 12, 563; VASILIU I. — Furosemidul, diuretic cu aplicare largă în clinică, *Viaţa medicală*, 1973, *20*, 20, 921; ZOSIM P., HAMMER A., VÎLCULESCU C., HARY I. — Acidul etacrinic în tratamentul sindroamelor edematoase, *Med. internă*, 1973, *25*, 1, 95.

20. MEDICAŢIA APARATULUI GENITAL

20.1. OCITOCICELE

Ocitocicele sînt substanţe care stimulează motilitatea uterină. Răspunsul uterului depinde în parte de starea hormonală, fiind maxim în ultima perioadă a sarcinii. Unele ocitocice *stimulează* predominant *motilitatea fazică* şi se folosesc pentru *dirijarea travaliului*, altele *măresc* mai ales *tonusul*, fiind utilizate pentru *oprirea hemoragiilor uterine*.

Oxitocina (*oxytocin*), un hormon retrohipofizar cu structură peptidică, a fost obţinută şi prin sinteză — *oxitocină S*$^{+}$, *syntocinon*.

Provoacă un *tip fiziologic de contracţii uterine* prin acţiune directă asupra miometrului. Răspunsul este mai mare în primele două săptă-

Scanned with OKEN Scanner

mîni ale ciclului menstrual. În timpul sarcinii sensibilitatea miometrului creşte progresiv, fiind maximă la termen şi imediat după naştere. Injectarea de oxitocină la o gravidă la termen declanşează contracţii ritmice, cu forţă de golire intermitentă. Presiunea tinde să steargă şi să dilate cervixul, uşurînd expulzia fătului; relaxarea dintre contracţii favorizează scurgerea sîngelui venos matern, circulaţia placentară fiind ameliorată.

Dozele mari provoacă contracţii puternice şi frecvente, îngreunează circulaţia placentară, pot fi cauză de suferinţă fetală şi accidente materne. Prezenţa unui obstacol poate avea consecinţe grave: asfixia fătului, ruptură uterină. Pentru a evita aceste accidente oxitocina nu trebuie folosită în situaţiile în care apar semne de suferinţă fetală, în caz de disproporţie cefalopelvină sau prezentare vicioasă, la femeile care au suferit anterior o intervenţie cezariană sau prezintă cicatrici ale uterului, la marile multipare.

O altă acţiune constă în stimularea mioepiteliului glandei mamare, cu favorizarea ejecţiei laptelui.

Oxitocina se administrează parenteral. În cazul injectării subcutanate sau intramusculare efectul apare în 2—3 minute şi durează 2—3 ore. Pentru inducerea travaliului sau stimularea contracţiilor uterine în timpul naşterii se preferă perfuzia intravenoasă, care permite un control mai bun al acţiunii; se dizolvă 1—5 u. în 500 ml soluţie glucozată izotonă, care se introduce lent, pînă la realizarea contracţiilor eficiente.

Prostaglandinele (*PG*) sînt substanţe tisulare active rezultate prin ciclizarea acizilor graşi nesaturaţi. După felul inelului pentaatomic din structura lor se clasifică în tipurile F, E, A şi B, iar după numărul dublelor legături, în clasele 1, 2 şi 3. Au efecte biologice multiple, acţionînd la nivel celular asupra adenilciclazei, respectiv modificînd cantitatea de AMP ciclic.

În condiţii clinice efectul principal este cel *ocitocic*, evident mai ales pentru PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$. Aceste prostaglandine pot întrerupe sarcina, dacă sînt administrate în primele 2 săptămîni care urmează datei prevăzute pentru menstruaţie, acţiunea fiind datorită probabil favorizării resorbţiei corpului galben; efectul este inconstant pentru calea intravaginală, dar regulat pentru introducerea intrauterină. Instilaţiile directe în cavitatea uterină, repetate la intervale de 1—2 ore (efectul este de scurtă durată), stimulează miometrul şi provoacă avortul în primele 2 trimestre de sarcină; după a 13-a săptămînă prostaglandinele pot fi injectate şi direct în cavitatea amniotică. Sînt considerate actualmente ca medicaţie de ales pentru *provocarea avortului terapeutic* în cursul trimestrului II. Prostaglandinele pot fi folosite pentru declanşarea travaliului la termen — se administrează în perfuzie

Scanned with OKEN Scanner

intravenoasă lentă sau pe cale orală (PGE_2 0,5—2 mg la fiecare 2 ore), fiind avantajoase mai ales în cazul sarcinilor cu risc crescut (preeclampsie, boli cardiace etc.).

Ca reacţii adverse, dozele mari, mai ales cînd este folosită calea intravenoasă, provoacă frecvent colici şi diaree, greaţă şi vomă.

Actualmente prostaglandinele sînt în curs de investigare şi pentru alte indicaţii terapeutice: boală ulceroasă (PGE_1, PGE_2), hipertensiune arterială (PGE, PGA), aritmii (PGE_1), afecţiuni tromboembolice (PGE_1). etc. De asemenea pot prezenta interes analogi ai prostaglandinelor, obţinuţi prin sinteză, cu acţiuni de tip agonist sau antagonist. Se caută rezolvarea problemelor legate de durata scurtă de acţiune şi de reacţiile adverse frecvente, care decurg din spectrul larg al acţiunilor farmacologice.

Sparteina, un alcaloid ocitocic, este recomandată în injecţii intramusculare pentru combaterea inerţiei uterine primare şi mai rar pentru inducerea travaliului. Deşi are un indice terapeutic superior oxitocinei, utilizarea impune prudenţă. Este folosită limitat.

Ergometrina (*ergometrin, ergonovine, ergomet*$^+$) este un alcaloid derivat al amidei acidului lisergic. Se găseşte, alături de ergotamină, în *secara cornută.*

Acţiunea ocitocică, directă, se manifestă prin *creşterea contracţiilor şi tonusului uterin.* Efectul este mai puternic asupra uterului gravid. Consecutiv măririi tonusului sînt închise sinusurile venoase din miometru şi poate fi oprită hemoragia — *acţiune hemostatică uterină.*

Ergometrina poate provoca spasmul tetanic al miometrului la gravidele aproape de termen şi în timpul travaliului. Aceasta constituie un pericol atît pentru făt, deoarece circulaţia sîngelui placentar este mult diminuată, cît şi pentru mamă, deoarece uterul se poate rupe. Alcaloidul are *acţiune vasoconstrictoare* slabă, dar care poate fi dăunătoare în caz de afecţiuni vasculospastice sau de hipertensiune arterială. Uneori provoacă hipertensiune arterială, însoţită de cefalee, care se poate menţine cîteva zile; acest efect este mai frecvent la bolnavele cu toxemie, sau la cele cărora li s-au administrat vasconstrictoare.

Ergometrina se foloseşte sub formă de *maleat.* Se poate administra oral, doza obişnuită fiind de 0,5—1 mg; efectul apare în aproximativ 10 minute şi se menţine peste 3 ore. În condiţii de urgenţă se injectează intramuscular 0,25—1 mg (efectul se instalează în 7 minute) sau intravenos 0,1—0,5 mg (contracţiile uterine apar după circa 1 minut). Ergometrina este indicată pentru profilaxia sîngerărilor postpartum. De asemenea este utilă în caz de hemoragie prin secţiune cezariană (se poate injecta direct în miometru). Nu se administrează în primul şi al doilea

Scanned with OKEN Scanner

stadiu al travaliului şi trebuie indicată cu prudenţă înaintea expulziei placentei. Este contraindicată în toxemia gravidică.

Metilergometrina (*methylergometrin, methergin*) are acţiune ocitocică similară ergometrinei, dar mai intensă şi mai prelungită (aproximativ 5 ore). Este indicată pentru tratamentul hemoragiilor postpartum. Acţiunea vasoconstrictoare este minimă.

20.2. HORMONII SEXUALI

20.2.1. ESTROGENII

Estrogenii sînt substanţe hormonale capabile să provoace estrul la femeile castrate şi să determine maturarea sexuală; dezvoltă glandele mamare, stimulează dezvoltarea uterului — cresc activitatea mitotică în miometru şi endometru şi modifică metabolismul endometrial. Endometrul proliferează, iar după întreruperea medicaţiei se dezintegrează, declanşînd hemoragia de privaţie. Mucoasa vaginală se îngroaşă, epiteliul vaginal se cornifică, se măreşte secreţia de mucus cervical. Conţinutul în apă şi grosimea pielii sînt crescute. Dozele mici favorizează, iar dozele mari inhibă secreţia de gonadotropine hipofizare. Administraţi în perioada de creştere, estrogenii determină închiderea prematură a epifizelor, oprind dezvoltarea staturală. La bărbaţi, estrogenii produc ginecomastie, diminuarea libidoului şi impotenţă.

Estrogenii au efecte metabolice complexe: favorizează retenţia hidrosalină, modifică metabolismul calciului şi fosforului, au acţiune slabă hipolipemiantă şi hipocolesterolemiantă (modifică sinteza hepatică a lipoproteinelor), cresc sinteza unor proteine ale coagulării şi măresc adezivitatea plachetară, favorizînd procesul de tromboză şi coagulare, cresc sinteza proteinelor plasmatice care leagă tiroxina şi hidrocortizonul, măresc sinteza ceruloplasminei şi a porfirinelor.

Deşi presupunerea că estrogenii au acţiune cancerigenă la femei nu a fost confirmată, este posibil ca dezvoltarea cancerului uterin şi a cancerului de sîn apărut înaintea menopauzei, să fie dependentă de aceşti hormoni. În schimb, estrogenii încetinesc dezvoltarea cancerului mamar, cînd acesta a apărut tîrziu după menopauză (peste 5 ani) şi pot micşora dimensiunea cancerului de prostată.

Principala indicaţie terapeutică o constituie amenoreea şi sîngerările funcţionale anovulatorii, datorite secreţiei fiziologice insuficiente de estrogeni (de obicei asociată cu o fază luteală inadecvată). Se face un tratament substitutiv ciclic cu estrogeni administraţi 21 zile, asociind progestative în ultimele 5 zile (din ziua 17 pînă în ziua 21), apoi o săptămînă pauză, în care survine sîngerarea. Ciclurile artificiale nu sînt însoţite de ovulaţie, dar în caz de hipogonadotropism tratamentul sub-

Scanned with OKEN Scanner

stitutiv poate induce uneori ciclurile normale (prin stimularea secreţiei de gonadotropine de către dozele mici de estrogen). Administrarea estrogenilor fără progestative nu este avantajoasă, deoarece determină cicluri anormale, neregulate, cu posibilitatea de hiperplazie endometrială şi formare de polipi. O altă indicaţie importantă sînt tulburările de menopauză — mai ales instabilitatea vasomotorie supărătoare — determinate de hipersecreţia de gonadotrofine ce urmează opririi secreţiei ovariene de estrogeni. Se administrează estrogeni şi progestative, în cicluri de tratament (21 zile estrogeni, asociaţi în ultimele 5 zile cu progestative, o săptămînă pauză, repetate pînă la dispariţia tulburărilor). Dozele relativ mari de estrogeni pot diminua congestia sînilor postpartum şi pot suprima lactaţia. În aplicaţie locală, hormonii sînt uneori utili pentru tratamentul vaginitei senile. Reprezintă o medicaţie paliativă în cancerul de sîn inoperabil, la femeia în postmenopauză şi în cancerul de prostată.

Ca reacţii adverse, estrogenii pot provoca greţuri şi vărsături, cefalee, ameţeli, tumefacţia sînilor (la dozele mari), rareori erupţii cutanate şi trombocitopenie. Tratamentul prelungit provoacă uneori hipertrofie endometrială şi sîngerări uterine. Favorizează complicaţiile tromboembolice, mai ales postpartum. Sînt contraindicaţi la femeile cu cancer de sîn înaintea menopauzei şi, în general, în toate cancerele genitale la femei. De asemenea, nu trebuie folosiţi la tinerele în creştere. Alte contraindicaţii sînt sarcina (pot dăuna copilului) şi afecţiunile hepatice (se metabolizează în ficat, unele preparate pot provoca icter). Este necesară multă prudenţă în bolile însoţite de tulburarea metabolismului fosfocalcic — boli osoase, boli renale etc. — ca şi în cele în care trebuie evitată retenţia de sare şi apă — la cardiaci, renali, în epilepsie, migrenă etc.

Preparatele întrebuinţate terapeutic sînt reprezentate de *compuşi naturali — C 18 steroizi* — şi o serie de *substanţe de sinteză derivate de stilben.* Estrogenii naturali sînt repede metabolizaţi în ficat şi excretaţi în urină ca sulfaţi şi glucuronizi hidrosolubili; sînt eficace mai ales cînd sînt administraţi parenteral (pe cale orală sînt în mare parte inactivaţi la primul pasaj hepatic). Compuşii de sinteză, mai activi, sînt eficace şi în administrare orală, fiind relativ rezistenţi la procesul de inactivare hepatică.

Estradiolul^{+} (*oestradiol*) sau *dihidrofoliculina,* principalul estrogen secretat de ovar, are dezavantajul unei acţiuni de scurtă durată, unei eficacităţi slabe în administrare orală şi a preţului relativ ridicat. Se injectează sub formă de soluţie uleioasă, intramuscular, 1—10 mg (10 000—100 000 u i.), zilnic sau de 2—3 ori/săptămînă. Anumiţi esteri ai estradiolului — *benzoat, cypionat* (ciclopentilpropionat) *dipropionat, enantat, undecylat, valerat* — injectaţi intramuscular, în soluţie uleioasă,

Scanned with OKEN Scanner

au acţiune mai constantă şi relativ prelungită, fiind de preferat estradiolului. **Estradiolul benzoat** (*ginosedol B*$^+$) se injectează intramuscular, 1—2 mg de 2—3 ori/săptămînă, apoi doze mai mici pentru întreţinere (în tulburările de menopauză). **Estradiolul undecylat** (*estrolent*$^+$) se recomandă în doze de 10—25 mg, o dată la 2 săptămîni; în cancerul de prostată sînt necesare cîte 100 mg la 3 săptămîni.

Estrona (*oestrone*) sau *foliculina*, are proprietăţi asemănătoare estradiolului, dar este mai puţin eficace.

Estrogenii conjugaţi — un amestec de săruri sodice ale esterilor sulfaţi de estronă şi equilină (din urina de iapă gravidă) — au proprietăţi asemănătoare estradiolului. *Presomenul* şi *premarinul*, preparate de acest tip, se administrează oral, 1,25—2,5 mg/zi 21 zile (în cure ciclice, asociat cu progestative), pentru tratamentul oligomenoreii şi al tulburărilor de menopauză. Injectarea intravenoasă, 20 mg o dată, este folosită pentru hemostază în sîngerările parenchimatoase difuze (favorizează formarea trombusului şi coagularea, creşte rezistenţa capilară).

Etinilestradiolul$^+$ (*ethinyloestradiol*) este un estrogen semisintetic foarte activ, eficace oral. Dozele necesare pentru substituţie (în oligomenoree sau în menopauză) sînt de 20—60 mcg/zi; pentru suprimarea lactaţiei se recomandă 300 mcg/zi 3 zile, apoi 100 mcg/zi 2 zile. În cancerul de prostată sau în cancerul mamar (postmenopauză) sînt necesare 1—2 mg/zi. **Mestranolul** — metilesterul etinilestradiolului — se foloseşte obişnuit în combinaţie cu progestativele.

Dietilstilbestrolul$^+$ (*diethylstilboestrol, distilbene, stilboestrol*), estrogen de sinteză, este foarte eficace pe cale orală şi mult mai ieftin decît compuşii naturali. Doza necesară este de 0,1—1 mg/zi în menopauză, 1—3 mg/zi în oligomenoreea prin insuficienţa estrogenică şi 5—10 mg/zi pentru suprimarea lactaţiei sau în cancerul de prostată. Provoacă relativ frecvent greaţă, vomă, anorexie, ameţeli. Au fost semnalate cazuri de cancer vaginal la fetiţele ale căror mame au primit dietilstilbestrol în timpul sarcinii (este strict contraindicat la gravide). **Dietilstilbestrolul dipropionat** este un ester ceva mai bine suportat digestiv. Se poate administra oral sau în injecţii intramusculare.

Hexestrolul (*hexoestrol, sintofolin*$^+$), estrogen de sinteză, se absoarbe repede din intestin, dar este ceva mai puţin activ decît dietilstilbestrolul. Se administrează oral, 1—5 mg/zi, sau în injecţii intramusculare.

Dienestrolul (*dienoestrol*), **clorotrianisenul** (*chlorotrianisene*) şi **metalenestrilul** (*methallenestril*) sînt alţi estrogeni de sinteză, activi pe cale orală. Clorotrianisenul are particularitatea de a se depozita în ţesutul adipos sub formă inactivă, de unde se eliberează treptat, fiind activat prin metabolizare hepatică. După o cură de tratament efectul se poate menţine cîteva luni.

Scanned with OKEN Scanner

20.2.2. PROGESTATIVELE

Progestativele sînt substanţe hormonale care transformă endometrul proliferativ (realizat de estrogeni) în endometru secretor, apt să nideze oul, permit menţinerea sarcinii şi uşurează dezvoltarea alveolară a glandei mamare. Dacă nu survine sarcina, scăderea bruscă a concentraţiei de progestativ din sînge este responsabilă de declanşarea menstruaţiei.

Progestativele sînt indicate în sindromul premenstrual şi dismenoree, în amenoree (se administrează în a doua jumătate a ciclului, pentru completarea tratamentului estrogenic), în unele cazuri de menoragie (cu aspect hiperplazic, hiperfoliculinic al endometrului), în endometrioză, în mastopatia prin insuficienţă luteală (absolută sau relativă). Eficacitatea în iminenţa de avort sau avortul habitual este îndoielnică.

Se folosesc terapeutic *progesteronul* şi o serie de *derivaţi de progesteron, derivaţi de testosteron* şi *derivaţi de 19-nortestosteron.*

Progesteronul[+], hormon natural, este puţin eficace în dozele folosite obişnuit terapeutic (10 mg/zi). Se metabolizează repede în ficat, timpul de înjumătăţire în plasmă fiind de 5 minute. Administrat oral se absoarbe bine în intestin, dar este inactivat practic în totalitate la primul pasaj hepatic, fiind ineficace pe această cale. Se utilizează sub formă de soluţie uleioasă, injectată intramuscular, care se comportă ca preparat de depozit, menţinînd efectul hormonului 1—3 zile. În afara efectului progestativ, are acţiune slabă de inhibare a secreţiei de gonadotropine, creşte temperatura corpului (prin acţiune hipotalamică), măreşte sensibilitatea centrului respirator la bioxidul de carbon, favorizează în oarecare măsură catabolismul proteic şi eliminarea urinară de sare (acţiune antialdosteronică).

Didrogesteronul (*dydrogesterone, duphaston*), un compus de tip retroprogesteron (cu C 19 în poziţia alfa, nu beta ca în cazul hormonului natural), acţionează mai ales asupra endometrului şi menţine sarcina. Nu are proprietăţi antigonadotropinice. Este activ pe cale orală.

Hidroxiprogesteronul caproat (*hydroxyprogesteron caproat, primolut-dépôt*), injectat intramuscular (125—500 mg/săptămînă), are acţiune lentă şi prelungită. Proprietăţile sînt asemănătoare progesteronului.

Hidroxiprogesteronul acetat (*hydroxyprogesteron acetat, acetoxiprogesteronă*[+]) este eficace pe cale orală. Doza obişnuită este 25—50 mg/zi; în avortul habitual se recomandă 100—250 mg/zi.

Medroxiprogesteronul[+] (*medroxyprogesteron acetat, provera*), derivat de hidroxiprogesteron, este eficace oral (10 mg/zi), iar în injecţii intramusculare (50 mg/săptămînă) reprezintă un preparat de depozit. Are acţiune antigonadotropinică.

Scanned with OKEN Scanner

Chlormadinona (*chlormadinone acetat*) și **megestrolul** (*megestrol acetat*), derivați de hidroxiprogesteron activi pe cale orală, se folosesc mai ales în asociație cu estrogenii, în scop anticoncepțional.

Etisteronul (*ethisterone*) și **dimetisteronul** (*dimethisterone*), derivați de testosteron, ca și **noretisteronul** (*norethisterone*), **noretinodrelul** (*norethinodrelum*), **linestrenolul** (*lynestrenol, orgametril*) **alilestrenolul** (*allylestrenol, gestanon*) și **etinodiolul diacetat** (*ethynodiol diacetat*), care sînt derivați de 19-nortestosteron, sînt progestative eficace, active pe cale orală. Au proprietăți antigonadotropinice mai mult sau mai puțin marcate și, în majoritate, au oarecare acțiune estrogenică și androgenică. Favorizează anabolismul proteic și pot provoca ușoară retenție hidrosalină. Indicațiile principale sînt amenoreea și sîngerările uterine funcționale. În asociație cu estrogenii sînt utilizați ca anticoncepționale. Ca reacții adverse, pot fi cauză de greață, vomă, oboseală, sîngerări intermenstruale, fenomene de virilizare, pozitivarea reversibilă a unor probe hepatice (în cazul utilizării îndelungate), icter colestatic. Sînt contraindicați în sarcină, deoarece pot provoca virilizarea fătului.

20.2.3. ANTICONCEPȚIONALELE

Asociațiile estrogen-progestativ au proprietăți anticoncepționale, inhibînd maturarea foliculară și ovulația. Cele 2 tipuri de hormoni se pot administra *combinat* (într-o singură tabletă) în cicluri de 20—22 zile — de obicei din ziua a 5-a pînă în ziua a 25-a a ciclului menstrual — urmate de 5—7 zile pauză. O altă metodă constă în folosirea *secvențială*, estrogenul singur din ziua a 5-a pînă în ziua 18—20 a ciclului, apoi combinat cu un progestativ timp de alte 5—6 zile, după care urmează o pauză de 6 zile și tratamentul se reia. Administrarea se face de obicei pe cale orală. Dintre estrogeni se utilizează *etinilestradiolul* (50 mcg/zi combinat sau 100 mcg/zi pentru tratamentul secvențial) și *mestranolul* (50—75 mcg combinat sau 75—85 mcg pentru tratamentul secvențial). Dintre progestative se utilizează *dimetisteronul* (25 mg/zi secvențial), *noretisteronul* (1—2 mg/zi combinat, 5 mg/zi secvențial), *linestrenolul* (2,5 mg/zi), *etinodiolul diacetat* (1 mg/zi combinat) și altele.

Administrarea combinată estrogen-progestativ provoacă inhibarea secreției gonadotropinice — de FSH și LH —, hipo- sau atrofia endometrului (care nu mai permite nidarea), micșorarea cantității și îngroșarea glerei cervicale (care poate împiedica pătrunderea spermatozoizilor). Oprirea tratamentului declanșează hemoragia de privație, de obicei săracă, din cauza atrofiei endometriale. Împiedicarea concepției este practic totală (chiar dacă una din doze nu a fost luată).

Scanned with OKEN Scanner

În cazul tratamentului secvențial, efectul anticoncepțional depinde de acțiunea estrogenului, care deprimă secreția de FSH și în oarecare măsură pe cea de LH; endometrul este puțin afectat, iar glera cervicală rămîne abundentă și filantă. Progestativul asociat la sfîrșitul ciclului asigură descuamarea promptă a endometrului și hemoragia de privațiie, asemănătoare menstruației normale. Eficacitatea este bună, deși ușor inferioară celei obținute prin administrarea combinată.

Folosirea preparatelor anticoncepționale nu este lipsită de riscuri. Ele provoacă dezechilibre hormonale și metabolice, care se evidențiază relativ frecvent prin reacții adverse variate. Efectul nedorit cel mai obișnuit este greața, însoțită uneori de vomă, dureri abdominale, flatulență, diaree sau constipație. Dezechilibrul endocrin în sfera genitală se poate manifesta prin congestie pelvină și mamară, hemoragii de ruptură („spotting)" în cursul ciclului de tratament, modificarea fluxului menstrual, amenoree (se crește doza de estrogen), inhibarea lactației (nu se folosesc imediat după naștere), cloasmă și melasmă, hipertricoză, acnee, edeme, o frecvență crescută a candidozei vaginale (datorită alcalinizării mediului vaginal). Oprirea tratamentului poate fi urmată de o perioadă variabilă de amenoree și anovulație (pînă la 6 luni), însoțite uneori de galactoree și un sindrom de tip premenstrual. Studii retrospective au dovedit o ușoară creștere a frecvenței afecțiunilor tromboembolice — tromboflebită, embolie pulmonară, tromboză cerebrală și retiniană; semnele clinice de tromboză și embolie, cefaleea, tulburările de vedere, edemul papilar și leziunile vasculare retiniene impun oprirea medicației. Ca tulburări metabolice s-au semnalat diminuarea toleranței la glucide și agravarea diabetului (care reprezintă o contraindicație relativă), ca și creșterea lipidelor serice, mai ales a trigliceridelor. Cîteodată apar creșteri însemnate ale presiunii arteriale (hipertensiunea este o contraindicație relativă). Ficatul poate fi afectat, cu apariția consecutivă a icterului, mai ales de tip colestatic (anticoncepționalele nu se folosesc la hepatici). Scăderea tonusului musculaturii netede a ureterelor duce la distensia acestora, favorizînd infecțiile urinare. Deoarece s-au semnalat simptome reumatismale și apariția de celule lupice sub tratament anticoncepțional, este bine ca acesta să fie evitat la femeile cu boli de colagen. Nu au fost stabilite relații cauzale clare între anticoncepționale și tulburările psihice variate care pot surveni în timpul tratamentului: nervozitate, anxietate, oboseală, stare depresivă (este posibil ca acestea să fie legate de implicațiile personale și sociale ale folosirii acestei medicații).

În țara noastră folosirea anticoncepționalelor nu este justificată decît atunci cînd există indicații medicale pentru evitarea sarcinii.

Scanned with OKEN Scanner

a) **Gonadotropinele** sau *gonadotrofinele* acționează prin conținutul în *foliculostimulină (FSH) și luteostimulină (LH).*

Gonadotropina umană de menopauză (*HMG., menotropin, follotropin, pergonal*) este un extract purificat standardizat, obținut din urina de femeie în perioada de postmenopauză. Conține predominant hormon foliculostimulant și cantități mici de hormon luteinizant.

Gonadotropina corionică (*HCG., gonacor*$^{+}$) se obține din urina de femeie gravidă, fiind secretată de placentă. Conține predominant hormon luteinizant.

Cele două tipuri de gonadotropine sînt folosite secvențial pentru tratamentul sterilității prin deficit (hipofizar sau hipotalamic) de gonadotropine: amenoree primară sau secundară, sindrom ovarian polichistic și alte tulburări menstruale în care procesul de ovulație este neregulat. Tratamentul se începe cu gonadotropina de menopauză, care provoacă creșterea și maturarea foliculară. Se administrează o fiolă, adică 75 u.i. FSH și 75 u. i. LH, zilnic timp de circa 10 zile. În ziua care urmează se injectează gonadotropină corionică 10 000 u.i., în scopul declanșării ovulației. Tratamentul are șanse de a fi eficace dacă sub influența gonadotropinei de menopauză s-a produs o creștere corespunzătoare a secreției estrogenice (estriol 20—50 mcg sau estrogeni totali 40—100 mcg/24 ore). În lipsa efectului cura se repetă 2—3 cicluri, apoi eventual se dublează doza zilnică de gonadotropină de menopauză. Se apreciază că tratamentul provoacă ovulație în proporție de aproximativ 90%, iar 50% din femei rămîn însărcinate; incidența sarcinilor gemelare este de 20—40% (frecvența este mare în caz de amenoree secundară cu galactoree și relativ mică la femeile cu ovar polichistic sau menstre neregulate cu lipsa ovulației). Insuficiența ovariană primară și alte afecțiuni ovariene (decît sindromul polichistic) reprezintă contraindicații.

În săptămîna care urmează ovulației, gonadotropinele pot provoca un sindrom de hiperstimulare (de temut atunci cînd secreția de estriol depășește 50 mcg, iar cea de estrogeni totali 100 mcg/zi). Sindromul, care a fost semnalat în 0,5—1,5% din cazuri, se manifestă prin mărirea ovarelor, cîteodată enormă, chisturi luteinice, uneori ascită și hidrotorax. Fenomenele, care pot fi periculoase, impun oprirea tratamentului și supravegherea medicală strictă.

La bărbați, gonadotropina corionică stimulează celulele interstițiale ale testiculului și cresc secreția de androgeni .Se recomandă a fi încercată în criptorhidism (500—2000 u.i. de 2—3 ori/săptămînă, timp de o lună), înainte de a decide intervenția chirurgicală.

b) **Clomifenul** (*clomiphen, citrate*) este un compus de sinteză înrudit chimic cu clorotrianisenul și dietilstilbestrolul. Stimulează secreția

de gonadotropine (FSH şi LH), acţionînd asupra axului hipotalamohipofizar. Efectul se datoreşte probabil, în cea mai mare parte, antagonizării acţiunii estrogenilor fiziologici (la nivelul unor receptori specifici).

Clomifenul este capabil să stimuleze ovulaţia la femeile cu insuficienţă gonadotropinică, dar la care sistemul hipofizo-ovarian este încă funcţional: în sîngerări uterine disfuncţionale, oligomenoree şi amenoree secundară, sindrom Stein-Leventhal şi uneori în sindromul Chiari-Frommel. Sarcina survine la circa 26% din persoanele tratate, iar din totalul sarcinilor aproximativ 8% sînt multiple (în majoritate gemelare).

Ca reacţii adverse s-au semnalat bufeuri de căldură, tulburări de vedere trecătoare, greaţă, rareori căderea părului. Este posibilă dezvoltarea de chisturi ovariene (mai ales la dozele mari), care impune oprirea imediată a tratamentului.

Pentru stimularea ovulaţiei se recomandă doze de 50—100 mg/zi, timp de 5—10 zile. La nevoie tratamentul se poate relua după 2 luni.

Clomifenul, 25 mg/zi timp de o lună, poate avea efecte favorabile în oligospermie.

20.2.5. ANDROGENII

Androgenii, în primul rînd testosteronul, sînt compuşi hormonali cu structură steroidică, responsabili de dezvoltarea organelor sexuale, ca şi de apariţia şi menţinerea caracterelor secundare masculine; de asemenea cresc vitalitatea şi favorizează motilitatea spermatozoizilor.

Efectul masculinizant este evident în hipogonadismul masculin şi la castraţi. Dozele mari inhibă secreţia de gonadotropine şi determină atrofia ţesutului interstiţial şi a tubilor seminiferi. La femei, androgenii pot suprima ovulaţia şi împiedică proliferarea endometrului; au efecte virilizante neplăcute — creşterea clitorisului, hirsutism, îngroşarea vocii, erupţii acneiforme, dezvoltarea musculaturii. Efectul virilizant apare şi la copii; există posibilitatea modificării profunde a centrilor nervoşi care controlează dezvoltarea genitală, fenomen periculos mai ales la fetiţe. Administraţi la femeile gravide, pot fi cauza masculinizării organelor genitale externe la noul-născut.

Androgenii accelerează creşterea copiilor, dar dozele mari grăbesc închiderea epifizară, oprind dezvoltarea înaintea realizării staturii normale.

Efectele metabolice sînt complexe. Este favorizat anabolismul proteic — creşte sinteza proteinelor, scade catabolismul aminoacizilor, sînt reţinute potasiul, calciul şi fosforul. Sarea şi apa sînt deasemenea reţinute în organism, dar în condiţii clinice nu apar de obicei edeme. Dozele mari stimulează eritropoieza. Inhibă dezvoltarea unor cancere de sîn, dar o favorizează pe cea a cancerului de prostată.

Scanned with OKEN Scanner

Testosteronul acţionează la nivelul celulelor ţintă după transformarea în dihidrotestosteron, care se fixează de o nucleoproteină, favorizînd sinteza de ARN mesager, respectiv sinteza proteică. În sînge se leagă în proporţie de 98% de o globulină (care transportă şi estradiolul). Este în mare parte metabolizat în ficat, eliminîndu-se urinar în majoritate sub formă de 17-cetosteroizi.

Preparatele testosteronice sînt indicate în principal ca medicaţie de substituţie în insuficienţa testiculară cu leziuni ireversibile ale celulelor Leydig, în sindromul Klinefelter, sindromul Refienstein, agenezia testiculară, insuficienţa celulelor Leydig la adult, cazuri selecţionate de eunucoidism hipogonadotropic. Pot fi uneori utile în tulburările vasomotorii ale andropauzei, precum şi la tinerii la vîrsta pubertăţii, cu deficit de dezvoltare sexuală şi creştere întîrziată (în ultimul caz tratamentul se opreşte atunci cînd creşterea a fost iniţiată). Alte indicaţii sînt osteoporoza — mai ales osteoporoza senilă la bărbaţi —, anemiile aplastice (congenitale şi dobîndite), cancerul de sîn inoperabil la femeia în postmenopauză).

Androgenii sînt contraindicaţi în sarcină, la copii (sub 15 ani) şi în prezenţa cancerului de prostată. Trebuie folosiţi cu prudenţă la femei; de asemenea este necesară atenţie în toate afecţiunile în care retenţia hidrosalină este dezavantajoasă.

Testosteronul, principalul hormon sexual masculin, este ineficace oral, fiind în majoritate inactivat la primul pasaj hepatic. Injectat intramuscular, se absoarbe rapid şi are acţiune de scurtă durată. Este avantajoasă implantarea subcutanată, cîte 600 mg la fiecare 6 luni.

Testosteronul propionat (*testosteron propionat, testosteron*$^+$, *testoviron*) are acţiune mai durabilă. Se injectează intramuscular în soluţie uleioasă, 10—50 mg de 2—3 ori/săptămînă în hipogonadism, 100—300 mg/săptămînă în cancerul de sîn.

Testosteronul fenilpropionat (*testosteron phenylpropionat, testolent*$^+$) este un ester cu acţiune prelungită. Se injectează intramuscular, 50—100 mg la 1—3 săptămîni în hipogonadism, de 1—2 ori/săptămînă în cancerul de sîn.

Testosteronul ciclopentilpropionat (*testosteron cyclopentylpropionat*) şi *testosteronul enantat* (*testoviron—dépôt*) sînt alţi esteri cu acţiune prelungită.

Metiltestosteronul$^+$ (*methyltestosteron*), derivatul 17-alfa-metil al testosteronului, este eficace moderat. Se administrează perlingual, 5—50 mg/zi (mai mult în cancerul mamar). Poate pozitiva probele hepatice şi provoacă uneori icter colestatic, fiind contraindicat la hepatici.

Fluoximesteronul (*fluoximesteron*) alt derivat 17-alfa-metilat, este eficace oral. Poate produce icter colestatic.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

ACHIM V., POPESCU E. — Anticonceptionalele, *Viața med.*, 1963, 2, 115; DODDS CH. — Oral contraceptives, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1969, *10*, 2, 147; DOUGLAS R. G., KRAMER E. E., BONSNES R. — Oxytocin, *Amer. J. Obst. Gynec.*, 1957, *72*, 1206; ELGEE N. J. — Medical aspects of oral contraceptives, *Ann. Intern. Med.*, 1970, *72*, 409; IGARASHI M., IBUKI Y., KUBO H. — Mode and site of action of clomiphene, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1967, *97*, 120; MAC DONALD R. R. — Progesteron today, *Practitioner*, 1964, *192*, 158; MANOLESCU E., ACHIM V. — Medicația dinamicii uterine, Ed. medicală, București, 1973; MC QUARRIE H. G. — Oral Contraception, *Med. Clin. N. Amer.*, 1967, *51*, 5, 1261; PINCUS G. — Control of conception by hormonal steroids, *Science*, 1966, *153*, 493; RAMWELL P. W., SHAW J. E. (red.) — Prostaglandins, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1971, *180*; RÎMNICEANU R. — Un subiect mereu în actualitate: prostaglandinele, *Viața med.*, 1973, *20*, 11, 515; TAFT P. — The clinical use of human gonadotrophins, *Australasian Ann. Med.*, 1968, *17*, 96; VESSEY M. P., DOLL R. — Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease, *Brit. Med. J.*, 1969, *2*, 651; WOLSTENHOLME G. E. W., O'CONNOR M. (red.) — Endocrinology of the testis, Ciba Found Colloq. Endocrinol., 1967, v. 16, p. 1.

21. CURARIZANTELE ȘI DECURARIZANTELE

21.1. CURARIZANTELE

Curarizantele sînt substanțe care relaxează și paralizează musculatura striată, împiedicînd transmiterea excitației de la nerv la mușchi.

Blocul sinaptic poate fi de tip antidepolarizant sau depolarizant (antirepolarizant). *Curarizantele antidepolarizante* sînt antagoniști competitivi ai acetilcolinei. Datorită asemănării structurale cu mediatorul chimic, ele au afinitate specifică față de receptorii colinergici de pe membrana plăcii terminale, pe care se fixează și îi blochează. Consecutiv acetilcolina nu mai este capabilă să producă depolarizarea plăcii terminale, generatoare a potențialului de acțiune propagat. Mușchiul este paralizat și nu mai răspunde la stimularea nervului motor, deși rămîne reactiv la stimularea directă. Blocul poate fi înlăturat prin sub-

Scanned with OKEN Scanner

stanţele anticolinesterazice, care permit acumularea unui număr mare de molecule de mediator la joncţiunea neuromusculară, facilitînd transmisia impulsului.

Curarizantele depolarizante se fixează de receptorii situaţi pe placa terminală, determinînd modificări conformaţionale ale proteinei recep-

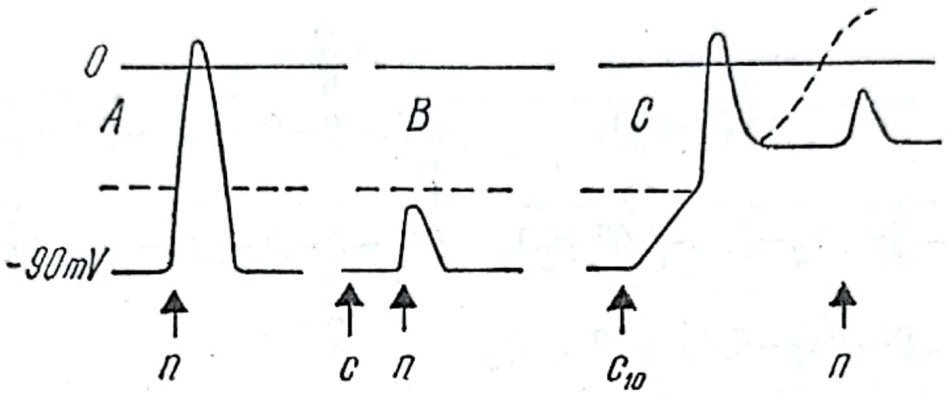


Fig. 51. Comportarea potenţialului transmembranar al plăcii terminale motorii sub influenţa unor curarizante; *n*=excitarea electrică a nervului, *c*= aplicare de tubocurarină, c_{10} = aplicare de decametoniu; linia punctată reprezintă valoarea prag de declanşare a potenţialului de acţiune.

A — situaţia fiziologică; *B* — bloc antidepolarizant; *C* — bloc prin depolarizare prelungită.

toare, cu permeabilizarea consecutivă a membranei pentru ionii de sodiu. Depolarizarea care survine generează potenţialul de acţiune propagat şi explică fenomele de excitaţie musculară care apar în această primă etapă. Ulterior, persistenţa depolarizării face ca membrana adiacentă plăcii terminale să intre în stare de acomodare, pragul de excitabilitate mărit împiedicînd transmiterea potenţialului de acţiune. Consecutiv, muşchiul este paralizat. Blocul prin depolarizare prelungită este potenţat de către anticolinesterazice, deoarece moleculele de acetilcolină endogenă acumulate accentuează depolarizarea.

Curarizantele folosite terapeutic cuprind în structură două grupări cuaternare de amoniu; activitatea este optimă cînd acestea sînt separate prin 10 sau 16 atomi, respectiv printr-o distanţă de 14 sau 20Å. Moleculele voluminoase şi compacte — *pahicurare* — provoacă bloc antidepolarizant, pe cînd cele liniare — *leptocurare* — provoacă de obicei bloc prin depolarizare prelungită. Moleculele mari, intens ionizate, ale curarizantelor trec cu greutate prin membrane, fapt pentru care absorbţia din intestin este slabă şi inegală, calea orală nefiind utilizabilă. Redistribuirea tisulară sau metabolizarea rapidă sînt răspunzătoare de efectul de scurtă durată.

Injectarea intravenoasă a unui curarizant produce *relaxarea*, apoi *paralizia flască a musculaturii striate*. La început sînt paralizaţi muşchii

Scanned with OKEN Scanner

feţei, gîtului, ochilor şi faringelui, ceea ce provoacă greutate în vorbire, diplopie, acumularea secreţiilor în fundul gîtului; în continuare sînt afectaţi muşchii mîinilor şi cei intercostali, apoi muşchii membrelor, abdomenului, toracelui şi, ultimul, diafragmul, cu oprirea respiraţiei. Un indice clinic, care dă indicaţii asupra maniabilităţii curarizantelor, este

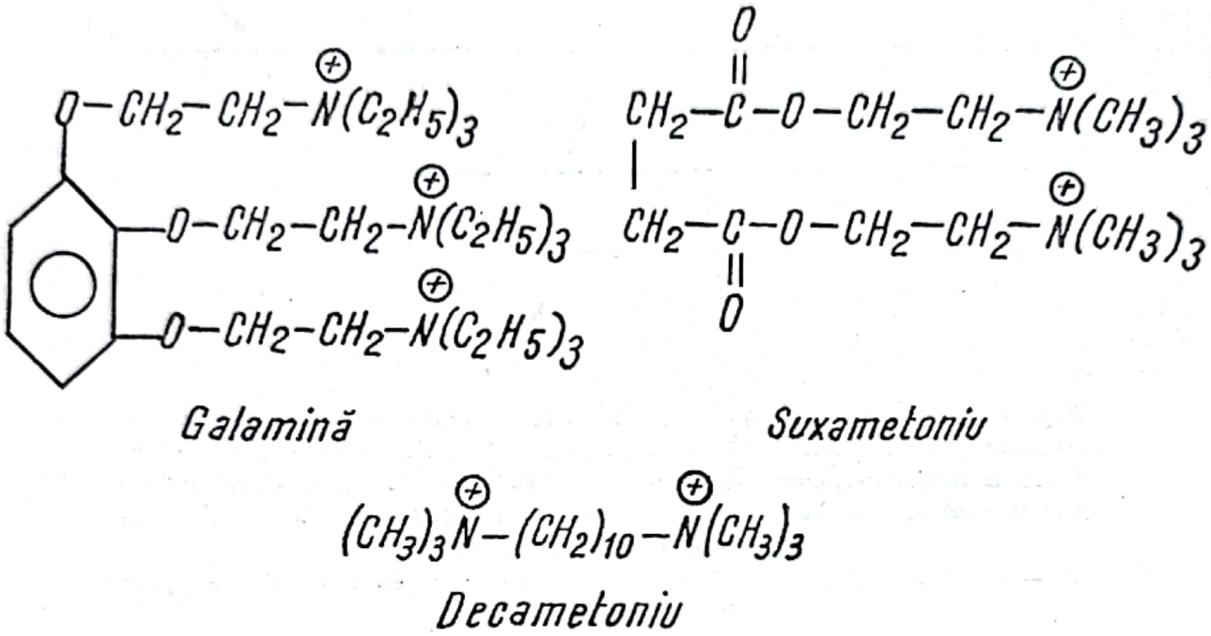


Fig. 52. Structura chimică a galaminei, suxametoniului şi decametoniului.

raportul dintre intensitatea de acţiune asupra muşchilor mîinii, evidenţiată dinamometric prin diminuarea forţei de strîngere, şi intensitatea de acţiune asupra muşchilor respiratori, evidenţiată prin diminuarea capacităţii vitale. Toate curarizantele sînt mai active faţă de puterea de strîngere a mîinii, decît faţă de capacitatea vitală, cele antidepolarizante fiind mai avantajose în acestă privinţă.

Efectul curarizant este utilizat clinic în scopul accentuării relaxării musculare din cursul anesteziei generale. Aceasta permite folosirea unei cantităţi mici, netoxice, de anestezic, uşurează intubaţia traheală şi evită fazele înaintate ale anesteziei. Alte indicaţii constau în combaterea convulsiilor tetanice şi a altor stări convulsive; asocierea cu electroşocul (la psihotici) previne accidentele traumatice consecutive convulsiilor violente.

Folosirea clinică implicînd *riscuri importante*, curarizantele trebuie administrate de anestezişti cu experienţă, avînd la îndemînă mijloacele tehnice de protezare respiratorie. Principalul accident este *apneea prin supradozare*, care se poate prelungi mai multe ore după intervenţia chirurgicală. Deshidratarea şi dezechilibrul electrolitic, mai ales hipokaliemia, cresc riscul acestui accident. În cazul curarizantelor antidepola-

Scanned with OKEN Scanner

rizante, unele anestezice generale — eterul, mai puţin halotanul şi ciclopropanul — au efect de potenţare; la fel se comportă antibioticele aminozidice — streptomicina, neomicina etc., şi polimixinele. Bolnavii cu miastenie gravă sînt mai sensibili la curarizantele antidepolarizante (miastenia gravă contraindică, în general, curarizarea).

Tabelul IX

Factori care pot influenţa efectul curarizant

Factori modificatori	Bloc antidepolarizant	Bloc depolarizant
Anticolinesterazice	antagonism	uşoară potenţare
Ioni de potasiu	antagonism	nu modifică
Deshidratare	creşte sensibilitatea	creşte sensibilitatea
Hipotermie	scade sensibilitatea	creşte sensibilitatea
Miastenie gravă	creşte mult sensibilitatea	sensibilitate variabilă
Boli canceroase	creşte sensibilitatea	creşte sensibilitatea
Eter, neomicină	sinergism	indiferenţă sau slab antagonism

Bolnavul apneic trebuie menţinut sub respiraţie artificială (cu oxigen în presiune intermitent pozitivă). Pentru curarizantele antidepolarizante se administrează anticolinesterazicele — neostigmină 2,5—5 mg sau edrofoniu 10—30 mg intravenos (asociate cu atropină pentru a evita efectele parasimpatomimetice). Anticolinesterazicele sînt contraindicate în paralizia prin depolarizare prelungită.

21.1.1. CURARIZANTELE ANTIDEPOLARIZANTE

Tubocurarina (*tubocurarin chlorid*) este un alcaloid complex conţinut în *curara*, extractul brut de *Chondodendron tomentosum*. Efectul curarizant se instalează în mai puţin de 2 minute, este maxim după 5 minute, începe să diminueze după 10 minute şi dispare la aproximativ 40 minute de la injectarea intravenoasă. Durata de acţiune depinde mai ales de redistribuirea tisulară, mai puţin de metabolizare şi eliminarea renală. Administrarea repetată, la intervale scurte, duce la fenomene de acumulare cu creşterea acţiunii, probabil ca urmare a saturării depozitelor tisulare, care nu mai permite redistribuirea.

Blocul neuromuscular este de tip antidepolarizant, fiind antagonizat specific de neostigmină.

Tubocurarina are acţiune ganglioplegică slabă şi provoacă eliberare de histamină. Aceste acţiuni sînt responsabile de hipotensiunea şi bronhoconstricţia care pot apare ca efecte nedorite.

Scanned with OKEN Scanner

Alcaloidul se injectează intravenos în doze fracţionate, pînă la obţinerea efectului dorit. Doza care provoacă relaxare musculară este de 9—12 mg. Reactivitatea diferită a bolnavilor impune prudenţă. Cantitatea trebuie redusă la 1/3 în cazul anesteziei cu eter. Hipotermia necesită creşterea dozei, pe cînd hipertermia scăderea ei. Tubocurarina, ca şi celelalte curarizante antidepolarizante, este contraindicată la bolnavii cu miastenie gravă.

Dimetiltubocurarina (*dimethyltubocurarinium*), folosită sub formă de clorură (*mecostrin*) sau iodură (*metubine*), are o potenţă de 3 ori mai mare decît tubocurarina.

Galamina (*gallamin triethiodide, flaxedil*) este un compus de sinteză cu acţiune curarizantă antidepolarizantă. Efectul apare aproape imediat, este maxim la 3—5 minute şi durează aproximativ 30 minute de la injectarea intravenoasă. Doza de 0,5—1 mg/kg produce relaxarea musculaturii abdominale, iar 1,5—2 mg/kg provoacă de obicei apnee. Indicele terapeutic este mai bun decît pentru tubocurarină. Galamina provoacă tahicardie prin deprimarea ganglionilor parasimpatici, fapt pentru care trebuie administrată cu grijă la cardiaci. Insuficienţa renală îi creşte toxicitatea.

Pancuroniul (*pancuronium bromid, pavulon*), un steroid care conţine două grupări cuaternare de amoniu, are acţiune curarizantă de tip antidepolarizant. Efectul se instalează imediat după injectarea intravenoasă, este maxim în 5 minute şi durează aproximativ 25 minute. Administrarea repetată are consecinţe cumulative. Efectele ganglioplegic şi histaminoeliberator sînt minime, fără semnificaţie clinică. Produce uneori uşoară tahicardie. Se injectează intravenos în doză de 40—80 mcg/kg. Este bine suportat chiar la bolnavii cu stare generală alterată. Insuficienţa renală reprezintă o contraindicaţie relativă (pericol de acumulare).

21.1.2. CURARIZANTELE DEPOLARIZANTE

Suxametoniul (*suxamethonium chloride, succinylcholine chloride, myorelaxin*), curarizant de sinteză, este esterul dicolinic al acidului succinic. Provoacă bloc neuromuscular de tip depolarizant. Paralizia este precedată ades de fasciculaţii, care au drept urmare, postoperator, dureri musculare, mai frecvent în regiunea cefii, lombar sau la nivelul faringelui. Efectul curarizant apare imediat, este maxim la 1—3 minute şi este de scurtă durată, menţinîndu-se aproximativ 10 minute de la injectarea intravenoasă. Aceasta este consecinţa metabolizării rapide, prin hidroliză catalizată de pseudocolinesterază.

Dozele mari provoacă apnee trecătoare, ceea ce impune respiraţie artificială; anticolinesterazicele sînt contraindicate. În cazul adminis-

Scanned with OKEN Scanner

trării prelungite, blocul depolarizant se poate transforma în bloc antidepolarizant. Dacă survine apnee în această situaţie (de excepţie), se recomandă injectarea de edrofoniu, anticolinesterazic cu acţiune de scurtă durată; dacă acesta se dovedeşte eficace, se recurge la neostigmină. La unele persoane suxametoniul provoacă apnee prelungită, chiar pentru dozele obişnuite. Acest fenomen se poate datora unui deficit enzimatic determinat genetic, şi anume prezenţei unei colinesteraze atipice, puţin active, incapabilă să detoxifice medicamentul. Anumite stări patologice — boli hepatice, anemie gravă — caracterizate prin deficit de colinesterază, cresc de asemenea toxicitatea curarizantului.

Suxametoniul are oarecare acţiune stimulantă ganglionară, responsabilă de salivaţia şi creşterea presiunii arteriale, care survin uneori în timpul administrării prelungite. La copii, injectarea repetată poate produce bradicardie marcată.

Suxametoniul se injectează intravenos, în doză de 40—60 mg (1 mg/kg la copii), atunci cînd se urmăreşte o acţiune de scurtă durată — pentru intubaţie traheală, endoscopie, reducere de fracturi etc. Pentru efecte prelungite se poate introduce în perfuzie, sub formă de soluţie 0,1—0,2%, cîte 2,5 mg/minut.

Decametoniul (*decamethonium*), un derivat de metoniu obţinut prin sinteză, are acţiune curarizantă depolarizantă. Efectul se menţine aproximativ 20 minute. Indicele terapeutic mic îi limitează utilitatea.

21.2. DECURARIZANTELE

Decurarizantele sînt substanţe care facilitează transmisia neuromusculară. Ele sînt utile în intoxicaţia cu curarizante antidepolarizante şi în miastenia gravă.

21.2.1. ANTICOLINESTERAZICELE

Anticolinesterazicele au proprietatea de a inhiba colinesterazele, blocînd centrii activi ai acestor enzime. Consecutiv, acetilcolina eliberată fiziologic la sinapsele colinergice nu mai poate fi hidrolizată şi inactivată, acumulîndu-se şi provocînd efectele caracteristice.

În condiţii clinice sînt importante acţiunea de *stimulare a musculaturii striate*, care se exercită la nivelul plăcii terminale motorii şi *acţiunile parasimpatomimetice* (muscarinice), care se exercită la nivelul sinapselor parasimpatice terminale. Sînt potenţate efectele excitării nervilor colinergici ca şi cele ale acetilcolinei şi altor substanţe care în mod normal sînt hidrolizate de colinesteraze. Anticolinesterazicele sînt inactive faţă de ţesuturile denervate (chirurgical sau chimic),

Scanned with OKEN Scanner

deoarece acestea sînt lipsite de acetilcolina endogenă. Dozele mari pot provoca fenomene ganglionare şi, pentru anumiţi compuşi, fenomene nervos centrale.

Unele anticolinesterazice formează cu enzima un complex disociabil, blocînd-o temporar, deci au *efect reversibil.* Astfel acţionează *fizostigmina* sau *eserina,* un alcaloid utilizat local, ca antiglaucomatos; de asemenea *neostigmina, edrofoniul* şi alţi compuşi de sinteză, care sînt indicaţi, pe cale generală, ca *decurarizante* şi ca stimulente *ale musculaturii netede* gastrointestinale şi vezicale.

O serie de compuşi organofosforici formează complexe stabile cu enzima, acţiunea fiind *ireversibilă sau greu reversibilă.* Aceştia se folosesc terapeutic limitat şi numai în aplicare locală, ca *antiglaucomatoase.* Au proprietăţi *insecticide,* pentru care sînt larg utilizaţi (de ex. *parationul*). De asemenea, sînt importanţi din punct de vedere toxicologic, provocînd intoxicaţii grave, iar unii dintre ei (*tabun, sarin, soman*) sînt folosiţi ca *substanţe toxice de luptă.* Intoxicaţia acută se manifestă prin greaţă, vomă, diaree, salivaţie, hipersecreţie bronşică şi bronhoconstricţie, bradicardie, hipotensiune, fasciculaţii şi slăbiciune musculară, confuzie mintală, comă; moartea se datoreşte paraliziei respiraţiei. Tratamentul se face cu doze mari de atropină, respiraţie artificială, oxime — compuşi de felul *obidoximei* (*obidoximchlorid, toxogonin*), capabili să reactiveze colinesterazele — şi anticonvulsivante (trimetadionă, tiopental). S-au semnalat tulburări neurotoxice tardive-polinevrite, paralizia muşchilor distali ai extremităţilor.

Neostigmina (*neostigmin, miostin*$^{+}$, *prostigmin*) este un uretan bază cuaternară de amoniu cu *acţiune anticolinesterazică reversibilă.*

Efectul de stimulare a musculaturii striate este evident terapeutic în condiţiile paraliziei motorii provocate de substanţele curarizante antidepolarizante. În caz de miastenie gravă, în decurs de 15 minute după injectarea neostigminei se produce o ameliorare marcată a stării bolnavului, care se mişcă normal, poate vorbi, poate înghiţi, nu mai prezintă ptoză palpebrală şi diplopie; eficacitatea are valoare diagnostică. Stimularea musculaturii striate se datoreşte acumulării acetilcolinei endogene, ca urmare a inhibării colinesterazei. Contribuie probabil şi un grad de excitare directă a plăcii terminale.

Stimularea musculaturii netede prin neostigmină este folosită terapeutic în hipotonia sau atonia postoperatorie, gastrointestinală sau a vezicii urinare.

Ca efecte nedorite, neostigmina poate fi cauză de colici intestinale şi diaree, salivaţie, rinoree, lacrimaţie, transpiraţie, poate declanşa accesul de astm la astmatici şi agravează hipertonia musculară în parkinsonism (se administrează atropină). La bolnavii cu miastenie gravă, dozele mari pot provoca relaxarea, chiar paralizia musculaturii striate,

Scanned with OKEN Scanner

prin bloc depolarizant (datorită cantităţii excesive de acetilcolină acumulată). Acest efect, care apare şi în intoxicaţia acută, impune respiraţia artificială; la nevoie se injectează obidoximă (toxogonin) pentru reactivitatea colinesterazei.

Neostigmina, fiind un compus intens ionizat, trece greu prin membrane — se absoarbe incomplet digestiv, nu pătrunde în celule, nu trece prin bariera hematoencefalică. Concentraţia activă se menţine în sînge timp de aproximativ 3 ore.

Se utilizează obişnuit sub formă de *metilsulfat*. Doza decurarizantă la adult este de 2,5—5 mg intravenos (precedate de 0,5—1 mg atropină). În miastenia gravă se folosesc, pentru diagnostic, 1—1,5 mg o dată, iar pentru tratament 1—2,5 mg de cîteva ori pe zi, subcutanat sau intravenos. *Bromura de neostigmină* se poate administra oral, 15—30 mg de 3—4 ori pe zi, în miastenia gravă, dar eficacitatea este relativ slabă.

Edrofoniul (*edrophonium, tensilon*), un alt anticolinesterazic de sinteză, este întrebuinţat mai ales pentru diagnosticul miasteniei grave, deoarece are efect de scurtă durată. Injectat intravenos în doză de 10 mg, provoacă după circa 1 minut ameliorarea clinică a bolii, care se menţine 5—10 minute. Poate fi util şi pentru îndepărtarea efectului curarizantelor antidepolarizante, la sfîrşitul intervenţiei chirurgicale.

Piridostigmina (*pyridostigmin, mestinon*) şi **ambenoniul** (*ambenonium, mytelase*) au acţiune mai îndelungată decît neostigmina (4, respectiv 8 ore). Se administrează oral, fiind indicate în miastenia gravă.

21.2.2. ALTE DECURARIZANTE

Substanţele simpatomimetice — *adrenalina, efedrina* — uşurează transmisia neuromusculară probabil prin intensificarea eliberării de acetilcolină din terminaţia nervoasă motorie. Sînt folosite ca medicaţie adjuvantă în miastenia gravă.

Germina, un alcaloid din *Veratrum*, are efecte favorabile în miastenia gravă, datorită probabil întîrzierii procesului de repolarizare a plăcii motorii.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BOVET D., BOVET-NITTI F., MARINI-BETTOLO G. B. (red.) — Curare and Curare-like agents, Elsevier, Amsterdam, 1959; FOLDES F. F. — The pharmacology of neuromuscular blocking agents in man, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1960, *1*, 345; FOLDES F. F. — Studies of pancuronium in conscious and unconscious man, *Anesthesiology*, 1971, *35*, 496; KARCZMAR A. G. — Neuromuscular pharmacology, *Ann. Rev. Phar-*

Scanned with OKEN Scanner

macol., 1967, *7*, 241; KOELLE G. B. (red.) — Cholinesterase and anticholinesterase agents, Springer, Berlin, 1963; LITARCZEK G., CRISTEA I., FĂGĂRĂŞANU R. — Pancuronium şi alcuronium, două relaxante competitive, *Chirurgia*, 1972, *21*, 10, 935; SCHWAB R. S. — The pharmacologic basis of the treatment of myastenia gravis, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1960, *1*, 319; TAYLOR D. B., NEDERGAARD O. A. — Relation between structure and action of quaternary ammonium neuromuscular blocking agents, *Physiol. Rev.*, 1965, *45* 523.

22. MEDICAŢIA OFTALMOLOGICĂ

O serie de substanţe sînt folosite pentru efecte la nivelul ochiului, în aplicare locală sub formă de *colire* — preparate apoase sau unguente. Soluţiile trebuie să fie sterile, cu un pH de 6,6—9 şi uneori izotone cu lacrimile (pentru tratamentul de scurtă durată sînt bine suportate şi soluţiile hipertone — aşa cum sînt de obicei colirele). Preparatele apoase se introduc în fornixul conjunctival; pentru a diminua trecerea în circulaţie şi a favoriza absorbţia corneeană, imediat după aplicarea medicamentului ochiul trebuie închis cu privirea în jos, eventual se apasă cu degetul pe cantul intern, ceea ce opreşte scurgerea prin canalele lacrimale. Absorbţia corneeană poate fi crescută prin agenţi tensioactivi (de ex. benzalconiul). Unguentele se aplică pe marginea pleoapelor.

22.1. MIDRIATICELE

22.1.1. PARASIMPATOLITICELE

Parasimpatiliticele împiedică controlul parasimpatic excito-motor al muşchiului constrictor pupilar şi al muşchiului ciliar. Consecutiv apar midriază şi cicloplegie.

Atropina, alcaloid din *Atropa belladonna*, instilată în sacul conjunctival, dilată pupila şi paralizează acomodaţia. *Midriaza* este maximă după aproximativ $^1/_2$ oră de la aplicare şi durează 7—14 zile sau mai mult.

Scanned with OKEN Scanner

Ea poate fi utilizată în scopul examinării fundului de ochi. De asemenea este folositoare în irite sau iridociclite, deoarece previne sau rupe eventualele aderenţe dintre iris şi cristalin. *Cicloplegia,* sau paralizia acomodaţiei, este maximă după 1—3 ore şi dispare după 8—14 zile. Cristalinul aplatizat este fixat pentru vederea de departe. Aceasta permite măsurarea precisă a erorilor de refracţie, în cadrul diagnosticului oftalmologic.

Durata lungă a efectelor oculare este dezavantajoasă atunci cînd se urmăreşte un efect de scurtă durată — de ex. pentru examenul fundului de ochi. Midriaza prelungită împiedică adaptarea la lumină şi poate fi cauza de fotofobie şi cefalee. Cicloplegia împiedică vederea de aproape şi, timp de 3 zile, este suficient de marcată pentru a îngreuna cititul. Principalul efect nedorit este *creşterea presiunii intraoculare,* care apare în unele cazuri. Irisul contractat îngustează unghiul de filtrare al camerei anterioare, împiedicînd drenarea umorii apoase. La bolnavii glaucomatoşi poate fi declanşată criza hipertensivă, care din cauza intensităţii şi duratei are adesea urmări grave, mergînd pînă la pierderea vederii. Instilarea de pilocarpină, fizostigmină sau paraoxon împiedică parţial efectul hipertensiv. Atropina este *strict contraindicată la glaucomatoşi,* atît în aplicare locală cît şi pe cale generală. Instilarea alcaloidului timp îndelungat provoacă iritaţie conjunctivală; conjunctivita cronicizată capătă aspect folicular.

Pentru uz oftalmologic se foloseşte *sulfatul de atropină* în soluţie 0,5 — 1%, 1—2 picături. Cînd se urmăreşte un efect îndelungat (de ex. în irite) şi conjunctiva este inflamată, sînt necesare 2—3 instilaţii pe zi, deoarece absorbţia este crescută.

Homatropina (*homatropin*), un analog semisintetic al atropinei, are *acţiune de durată mai scurtă,* midriaza şi cicloplegia instalîndu-se în aproximativ 1/2 oră de la instilaţie şi dispărînd după 24 de ore. Corespunzător este mai avantajoasă pentru examenul fundului de ochi. Cicloplegia, de obicei incompletă, nu permite, mai ales la copii, diagnosticul viciilor de refracţie. Se foloseşte sub formă de bromhidrat, în soluţie 1—3%. Ca şi celelalte parasimpatolitice este strict contraindicată în glaucom.

Eucatropina (*eucatropin, euphtalmin*) provoacă midriază dar nu are practic acţiune cicloplegică. Efectul, care se menţine 6—12 ore, este avantajos pentru examenul fundului de ochi.

Ciclopentolatul (*cyclopentolate hydrochlorid, cyclogyl*) are acţiune midriatică şi cicloplegică marcată şi de durată relativ scurtă (12—24 ore).

Tropicamida (*mydriacyl*) este un midriatic şi cicloplegic activ. Efectul este maxim la 20—25 minute de la instilaţie şi dispare în 5—6 ore.

Scanned with OKEN Scanner

22.1.2. SIMPATOMIMETICELE

Simpatomimeticele stimulează mușchiul dilatator pupilar, provocînd *midriază*. Efectul, care durează numai cîteva ore, este folosit pentru examenul fundului de ochi.

Presiunea intraoculară, crescută la glaucomatoși, poate fi scăzută cu 13—15 mmHg, probabil ca rezultat al acțiunii vasoconstrictoare, care micșorează producerea umorii apoase.

Datorită acțiunii vasconstrictoare locale, simpatomimeticele exercită *efect decongestiv* la nivelul mucoasei conjunctivale și pot opri sîngerările capilare. Vasoconstricția este urmată uneori de hiperemie.

Ca efecte nedorite, apar cîteodată dureri în regiunea sprîncenelor și a frunții. Folosirea îndelungată poate duce la congestie conjunctivală, cu depozitare de melanină în conjunctivă, chiar în cornee. La bolnavii prezentînd glaucom cu unghi îngust poate fi precipitată criza hipertensivă. Instilarea în sacul conjunctival este urmată relativ frecvent de efecte sistemice.

Printre compușii folosiți în oftalmologie sînt:

Adrenalina, soluție 1‰, ca hemostatic, decongestiv și pentru scăderea presiunii intraoculare, în glaucomul cu unghi deschis.

Efedrina, soluție 2—5%, ca midriatic pentru examenul fundului de ochi. Efectul este mai puternic în cazul ochilor de culoare deschisă. Cînd irisul este inflamat, efedrina nu este capabilă să dilate pupila.

Fenilefrina (*phenylephrin*), soluție 1—2%, ca midriatic pentru examenul fundului de ochi și ca hipotensiv, în glaucomul cu unghi deschis. Soluțiile concentrate (peste 2%) sînt iritante, de aceea se asociază cu un anestezic local.

22.2. ANTIGLAUCOMATOASELE

În această grupă sînt cuprinse medicamente capabile să scadă presiunea intraoculară. Ele sînt utile în glaucomul acut congestiv (cu unghi închis), ca medicație de urgență, această formă beneficiind în continuare de tratament chirurgical. De asemenea sînt indicate în glaucomul cronic simplu (cu unghi deschis), formă care necesită tratament medicamentos continuu.

22.2.1. PARASIMPATOMIMETICELE

Parasimpatomimeticele, atît cele cu *acțiune directă* (asupra receptorilor colinergici), cît și *anticolinesterazicele*, instilate în sacul conjunctival, provoacă mioză și scad presiunea intraoculară.

Scanned with OKEN Scanner

Mioza se datorește contracției sfincterului pupilar. Ea este utilizată terapeutic pentru combaterea midriazei atropinice, cînd aceasta depășește durata utilă. De asemenea, mioticele, în alternanță cu midriaticele, sînt indicate în irite pentru ruperea aderențelor dintre iris și cristalin.

Scăderea presiunii intraoculare are un mecanism incomplet precizat. Conform ipotezei mecanice, contracția sfincterului irian și a mușchiului ciliar tracționează pintenul scleral, lărgind canalele rețelei trabeculare (spații Fontana), care drenează umoarea apoasă către canalul Schlemm. Ipoteza vasculară presupune că ușurarea scurgerii umorii apoase este secundară venodilatației, care favorizează drenarea canalului Schlemm în sistemul venos extern al globului ocular.

În glaucomul congestiv acut se recomandă obișnuit asocierea unui anticolinesterazic (de ex. neostigmina sau fizostigmina) cu un parasimpatomimetic cu acțiune directă (pilocarpina sau metacolina), instilate la intervale scurte, repetat, pînă la obținerea efectului dorit. În glaucomul cronic simplu sînt indicate mai ales anticolinesterazicele, inclusiv cele cu acțiune greu reversibilă, care au avantajul efectului prelungit. Folosirea îndelungată dezvoltă uneori toleranță.

Parasimpatomimeticele, instilate în sacul conjunctival, provoacă relativ frecvent efecte nedorite. Spasmul mușchiului ciliar împiedică acomodația, avînd drept consecință o *falsă miopie*. Mioza îngreunează adaptarea la lumină; uneori apar dureri oculare și cefalee. Scăderea presiunii intraoculare este precedată, mai ales în cazul anticolinesterazicelor, de o creștere trecătoare, secundară vasodilatației și permeabilizării capilare, cu hipersecreția umorii apoase. În glaucomul cu unghi închis este posibil să apară o hipertensiune bruscă prin bloc pupilar — sfincterul iridian contractat rămîne fixat pe suprafața anterioară a cristalinului, iar umoarea apoasă din camera posterioară împinge irisul spre cornee, accentuînd închiderea unghiului. Au fost semnalate cazuri rare de dezlipire de retină. După anticolinesterazice pot apare tresăriri ale mușchilor pleoapelor. Alt efect nedorit, local, este congestia pericorneeană și iriană. Sînt posibile reacții alergice diverse. Dozele mari provoacă uneori fenomene nedorite sistemice.

Fizostigmina (*physostigmin, eserin*) este un alcaloid natural cu proprietăți anticolinesterazice. Instilată în sacul conjunctival — sub formă de sare salicilică, în soluție 0,25 — 0,5% sau unguent 1% — provoacă mioză și scade presiunea intraoculară. Efectul se instalează în aproximativ 5 minute și durează 12 ore. Soluția apoasă este iritantă, mai ales dacă a fost păstrată la lumină (se formează produși de oxi-

Scanned with OKEN Scanner

dare, colorați în roșu-brun); adăugarea de acid boric crește stabilitatea. Soluția uleioasă este mai puțin iritantă.

Neostigmina (*neostigmin, prostigmin*), anticolinesterazic de sinteză, se folosește în oftalmologie sub formă de bromură, în soluție 3 — 5%, avînd aceleași indicații cu fizostigmina.

Fluostigmina (*fluostigmin, DFP, difluorophate, dyflos*) este un compus organo-fosforic care inhibă ireversibil colinesteraza, ceea ce explică efectul de lungă durată și toxicitatea sistemică mare. Se folosește în soluție uleioasă 0,1%, efectul unei singure picături menținîndu-se o săptămînă sau mai mult. Deoarece provoacă frecvent fenomene nedorite, este rezervată cazurilor grave de glaucom, care nu răspund la alte medicamente. Utilizarea în glaucomul cu unghi închis este riscantă, deoarece poate declanșa criza hipertensivă.

Ecotiopatul (*ecothiopate iodide, ecothiophate, phospholine*) și **demecarium** (*demecarium bromid*) sînt anticolinesterazice organofosforice cu acțiune intensă, durabilă și efecte nedorite corespunzătoare. Se folosesc în soluție apoasă.

Paraoxonul (*paraxon, mintacol*), alt anticolinesterazic organofosforic, are proprietăți asemănătoare fluostigminei, dar intensitatea și durata de acțiune, ca și efectele nedorite, sînt mai reduse. Se folosește în soluție apoasă 0,2 — 0,1‰, 1—2 picături instilate zilnic.

Pilocarpina este un alcaloid natural cu acțiune parasimpatomimetică directă. Deoarece are un indice terapeutic relativ mic, utilizarea sistemică este limitată la cazurile de intoxicație cu atropină, față de care este antidot specific.

Instilată în sacul conjunctival, în soluție 2—4% (pilocarpină nitrică), provoacă mioză și scade presiunea intraoculară. Efectul este maxim la 30—40 minute și durează 12—24 ore. Poate fi folosită timp îndelungat fără fenomene nedorite. Este indicată pentru combaterea midriazei atropinice și în irite (alternativ cu atropina). În glaucomul acut congestiv se asociază de obicei unui anticolinesterazic; este eficace numai în fazele incipiente de glaucom cronic simplu.

Metacolina (*methacolinium chlorid*), **carbacolul** (*carbachol*) și **betanecolul** (*bethanechol*), analogi de sinteză ai acetilcolinei, au acțiune parasimpatomimetică directă și aceleași indicații ca pilocarpina.

22.2.2. INHIBITORII DE CARBOANHIDRAZA

Inhibitorii carboanhidrazei, administrați pe cale generală, scad presiunea intraoculară, fiind indicați în glaucomul cronic, ca medicație

Scanned with OKEN Scanner

adjuvantă. Acţionează probabil inhibînd secreţia umorii apoase, pentru a cărei formare este necesară o cantitate mare de ioni bicarbonici.

Ca reacţii adverse pot provoca slăbiciune, somnolenţă, anorexie, diaree, parestezii, calculoză renală, erupţii cutanate, agravarea gutei, discrazii sanguine, posibil afectare hepatică.

Acetazolamida (*acetazolamid, ederen*$^+$) se administrează oral (250 mg), la nevoie intramuscular sau intravenos. Scăderea presiunii intraoculare este maximă la 4 ore după administrarea orală şi se menţine pînă la 24 ore.

Etoxzolamida (*ethoxzolamide*), **diclofenamida** (*diclofenamidum*) şi **metazolamida** (*methazolamide*) sînt alţi inhibitori ai carboanhidrazei indicaţi ca antiglaucomatoşi.

22.2.3. AGENŢII OSMOTICI

Agenţii osmotici, folosiţi pe cale generală, acţionează prin deshidratare oculară. Sînt indicaţi ca medicaţie adjuvantă în criza glaucomatoasă şi pentru a scădea presiunea intraoculară preoperator.

Ureea se injectează intravenos, sub formă de soluţie 30% (în glucoză 10%), 1 — 1,5 g/kg în timp de 30—45 minute. Este iritantă şi poate produce flebită.

Manitolul se foloseşte în soluţie 20%, injectat intravenos, 1—2 g/kg în timp de 30—45 minute. Poate fi cauză de cefalee, ameţeli, greaţă. Este contraindicat la cardiaci.

Glicerina se administrează oral, 1—1,5 g/kg, sub formă de soluţie 50% (în soluţie salină izotonă aromatizată). Provoacă ades cefalee şi diaree.

Izosorbidul, administrat oral în doză de 1,5 g/kg la glaucomatoşi, provoacă o scădere evidentă a presiunii intraoculare; efectul este maxim după 1—1$^1/_2$ oră şi durează 2—4 ore. Poate fi cauză de cefalee, sete, greaţă, diaree, dureri lombare, ameţeli.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

GRANT W. M. — Physiological and pharmacological influences upon intraocular pressure, *Pharmacol. Rev.*, 1955, 7, 143; LEOPOLD I. H., KEATES E. — Drugs used in glaucoma, *Clin-Pharmacol. Ther.*, 1965, *6*, 130; PATERSON G., MILLER S. J. H., PATERSON G. (red.) — Drug mechanisms in glaucoma, Churchill, Londra, 1966.

Scanned with OKEN Scanner

23. MEDICAȚIA DERMATOLOGICĂ

Diferitele boli de piele pot fi combătute prin medicamente cu acțiune locală sau cu acțiune sistemică. În aplicarea locală sînt importante, pe lîngă proprietățile compușilor activi, caracteristicile formei medicamentoase folosite.

23.1. FORMELE MEDICAMENTOASE DERMATOLOGICE

Formele medicamentoase dermatologice au compoziție variată. Ele pot fi foarte simple, cuprinzînd un singur vehicul sau excipient, sau pot avea o compoziție complexă, incluzînd pe lîngă excipienți, diferiți solvenți, stabilizatori, emulgatori, surfactanți, conservanți. Aplicarea pe piele poate determina modificări importante ale proprietăților formei medicamentoase (stabilite *in vitro*), datorită de exemplu evaporării apei sau coalescenței globulelor de ulei (din emulsiile ulei/apă). Formele medicamentoase dermatologice sînt capabile să determine ele însăși modificări favorabile sau nefavorabile la nivelul pielii. De asemenea pot influența capacitatea de pătrundere și absorbție a substanțelor active.

Aplicațiile umede, sub formă de *comprese,* realizează curățirea, înmuierea, chiar macerarea locală, cu consecințe antiinflamatorii, antipruriginoase și, în ultimă instanță, de uscare. Se folosesc soluțiile de *acetotartrat de aluminiu* (*lichid Burow*), *azotat de argint* (1/10 000) sau *tanin* (0,5%), care sînt slab adstringente, sau infuzia de *mușețel,* care are oarecare efect antiinflamator.

Pulberile, folosite ca atare, sub formă de *mixturi* (suspensii apoase) sau sub formă de *paste,* au efect protector, lubrifiant și adsorbant. Sînt utile în dermatozele acute și subacute, dar puțin eficace cînd sînt aplicate pe leziuni cronice cu scuame sau cruste. Se folosesc: *talcul* (silicat de magneziu), *oxidul de zinc, stearatul de zinc, carbonatul de calciu, amidonul.*

Unguentele, preparate farmaceutice de consistență moale destinate a fi aplicate pe piele sau unele mucoase, au efect protector, emolient și

Scanned with OKEN Scanner

lubrifiant; de asemenea favorizează pătrunderea medicamentelor active. Principalele tipuri de unguente sînt cremele, pastele şi pomezile.

Cremele apoase, emulsii semisolide de ulei în apă, cuprind baze anhidre grase, emulsionate cu ceară emulgatoare, ceară emulgatoare cu macrogol sau ceară emulgatoare cu cetrimid. Se pot aplica pe leziunile exsudative şi pot fi spălate. Derivaţii solubili de celuloză, pectinele, macrogolii (polietilenglicoli), alcoolul polivinilic, folosite ca bază, permit prepararea de *creme solubile în apă*, indicate mai ales pe regiunile păroase. *Cremele grase*, emulsii semisolide de apă în ulei, se obţin prin încorporarea de lanolină în baze anhidre, ceea ce face posibilă hidratarea acestora. Nu sînt bine suportate de pielea cu leziuni zemuinde.

Pastele, care conţin pulberi inerte încorporate în proporţie mare (50%) într-o bază grăsoasă, realizează ocluzia parţială a suprafeţei pielii, avînd oarecare proprietăţi congestive. Sînt indicate în caz de leziuni subacute sau cronice, dar nu în cele acute.

Pomezile au drept bază diferiţi excipienţi graşi — vaselină, lanolină, oleu de olive etc. —, în care se încorporează substanţe active. Acoperă în întregime pielea, împiedicînd evaporarea şi drenajul. Favorizează îndepărtarea crustelor şi scuamelor. Nu pot fi aplicate pe leziuni acute sau subacute, deoarece au proprietăţi congestive.

23.2. MEDICAMENTELE DERMATOLOGICE

Medicamentele dermatologice acţionează de cele mai multe ori calmînd simptomele neplăcute sau modificînd favorabil, prin acţiune directă, leziunea cutanată. În unele situaţii este posibilă intervenţia cauzală.

Medicamentele folosite pe cale generală acţionează la nivelul pielii sau produc efecte generale (efecte metabolice, influenţarea unor aparate şi sisteme) favorabile în anumite afecţiuni dermatologice. Aplicarea directă pe piele determină acţiuni elective locale, dar poate fi uneori cauză şi de efecte sistemice (care apar de obicei ca nedorite).

Pentru a fi activ, medicamentul dermatologic, aplicat local, trebuie să existe la suprafaţa epidermului într-o formă disponibilă. În general, pielea se comportă ca o membrană lipidică complexă prin care pot trece compuşii lipofili; prezenţa grupărilor hidrofile în moleculă reduce sau anulează capacitatea de trecere prin epiderm. Calea majoră de pătrundere a epidermului este reprezentată de celulele epidermice strîns aderente, care constituie 99,8% din suprafaţa pielii; mici cantităţi din soluţiile apoase şi unele lichide organice pot difuza prin foliculii piloşi şi ductele sudoripare. Factorul limitant pentru permeabilitatea pielii este stratul cornos; pielea denudată este mai uşor traversată. Dacă substanţa activă ajunge la patul vascular şi trece în circulaţie, ea poate provoca efecte sistemice.

Scanned with OKEN Scanner

a) Cortizonii sau glucocorticosteroizii sînt utilizaţi în bolile dermatologice mai ales pentru proprietăţile lor antiinflamatorie şi antipruriginoasă.

Efectul antiinflamator se manifestă indiferent de stimulul care a produs inflamaţia şi de tipul sau stadiul evolutiv al acesteia. Sînt atenuate sau suprimate reacţiile care urmează interacţiunii agent inflamator-ţesut: dilataţia capilară şi transsudarea, proliferarea capilară degenerarea fibroblastică, liza mastocitelor, depunerea de colagen, necroza. Mecanismul efectului antiinflamator nu este precizat; este posibil să intervină fenomenul de stabilizare a membranelor lizozomiale (care împiedică distrugerea celulelor de către enzimele litice lizozomiale), inhibarea sintezei unor prostaglandine — PGE_2, $PGE_{2\alpha}$, ca şi acţiunea generală a cortizonilor, de deprimare a reacţiilor mezenchimale.

Proprietăţile antiinflamatorii pot fi corelate cu *acţiunea vasoconstrictoare locală*. Aceasta este utilizată pentru testarea intensităţii de acţiune a diferitelor preparate cortizonice. Vasoconstricţia apare în 24 ore de la aplicarea cortizonilor sub pansament ocluziv şi este completă după 48 ore; ea s-ar datora potenţării acţiunii vasculare a noradrenalinei, eliberării mediatorului adrenergic, antagonizării unor metaboliţi vasoconstrictori (histamină, bradikinină, PGE_2). Alte modalităţi de testare a eficacităţii constau în cercetarea inhibiţiei fibroblastice *in vitro*, a acţiunii asupra mitozelor la nivelul epiteliului uman *in vivo* şi, în condiţii clinice, a modificării suprafeţelor de plăci psoriazice.

Cortizonii, aplicaţi pe piele, se acumulează în stratul cornos menţinîndu-se la acest nivel cîteva zile sau chiar cîteva săptămîni. Tratamentul prelungit (4 săptămîni sau mai mult) provoacă modificări marcate cu caracter catabolic în toate componentele pielii: sînt inhibate mitozele în stratul mucos, epidermul se subţiază progresiv, numărul de straturi celulare diminuînd, se subţiază şi se rupe membrana bazală, scade cantitatea de substanţă fundamentală din papilele dermice, fibrele de colagen se contractă şi se disociază, scade numărul fibroblaştilor şi nucleul lor devine picnotic, fibrele elastice degenerează şi se fragmentează. Aceste efecte, uneori avantajoase terapeutic, pot fi cauză de reacţii adverse la nivelul pielii — striuri cutanate, teleangiectazii — care apar mai ales în condiţiile tratamentului îndelungat.

Eficacitatea locală a cortizonilor depinde de o serie de parametri farmacocinetici, determinanţi pentru pătrunderea şi persistenţa în piele. Moleculele mai puţin polare, deci mai liposolubile, pătrund mai bine şi sînt mai active; de asemenea sînt importante ritmul de metabolizare în piele, ca şi ritmul de difuziune în afara corionului. Pătrunderea este şi în funcţie de regiune — de ex. mică la nivelul pielii antebraţului,

Scanned with OKEN Scanner

dar intensă la nivelul pielii scrotului, pleoapelor și feței. Aplicarea sub pansament ocluziv crește de 10 ori penetrabilitatea, probabil ca urmare a hidratării pielii și a creșterii temperaturii locale — corespunzător se mărește eficacitatea, dar și frecvența unor reacții adverse (miliaria, foliculite, infecții fungice). În privința formei medicamentoase, pomezile sînt mai active decît cremele și loțiunile (deși mai puțin bine suportate), probabil datorită potențialului lor ocluziv.

Folosirea topică a cortizonilor nu provoacă obișnuit efecte sistemice, mai ales în cazul preparatelor moderne, foarte active local și care practic nu se absorb. Totuși, sînt posibile fenomene generale, inclusiv inhibiția suprarenalei, atunci cînd aplicarea se face pe suprafețe mari, denudate, sau sub pansament ocluziv.

Cortizonii sînt utilizați local în diferite dermatoze inflamatorii și pruriginoase — de exemplu eczeme, prurit-prurigo, neurodermită, psoriazis. Eficacitatea este evidentă, dar are caracter simptomatic și paliativ. Folosirea sistemică este în general rezervată dermatozelor severe, de felul lupusului eritematos sau pemfigusului.

Deoarece medicația cortizonică *favorizează dezvoltarea infecțiilor*, în prezența leziunilor infecțioase bacteriene sau micotice este obligatorie asocierea cu antiseptice, chimioterapice sau antibiotice. În micozele cutanate, cu inflamație și prurit intens, antimicoticul se asociază cu un preparat cortizonic pînă la calmarea simptomelor, apoi se aplică singur, deoarece cortizonii îi antagonizează efectul. Afecțiunile tuberculoase și sifilitice ale pielii, varicela și vaccina constituie contraindicații.

Compușii cortizonici utilizați local sînt *de tip 11-hidroxi-glucocorticoid*, avînd drept cap de serie hidrocortizonul. Compușii de tip 11-ceto, cum sînt cortizonul și prednisonul, care devin activi numai după metabolizare, nu sînt sau sînt puțin eficace local. Acțiunea antiinflamatorie este crescută la 11-hidroxi-glucocorticoizi fluorați, iar derivații acetonid sau valerat ai unora dintre aceștia sînt deosebit de eficace și practic lipsiți de efecte sistemice, atunci cînd sînt aplicați local.

În ordinea crescîndă a activității se folosesc topic în dermatologie: **hidrocortizonul** (*hydrocortison*) și **hidrocortizonul acetat** în concentrație în jurul a 1%, **prednisolonul** 0,5%, **fluocortolona** și esterii (*hexanoat, pivalat* 0,25%, **triamcinolona acetonid** 1% **flumetazona pivalat** (*flumethason pivalate, locacorten*), 0,02% **fluocinolona acetonid** (*synalar*) 0,025% și derivatul 21-acetat, **betametazona valerat** (*betamethason valerate*) 0,05—0,1%.

b) **Antihistaminicele**, mai ales cele cu acțiune sedativă intensă, de ex. **prometazina** (*romergan*$^+$) sau **alimemazina** (*theralène*), pot fi eficace ca antipruriginoase cînd sînt folosite pe cale generală. Indicația principală o constituie pruritul de natură alergică.

Scanned with OKEN Scanner

Substanţele keratolitice realizează înmuierea şi descuamarea stratului cornos al pielii, fiind utile pentru curăţirea scuamelor şi crustelor, pentru îndepărtarea leziunilor-hiperkeratozice şi pentru exfoliere. *Substanţele reducătoare* inhibă procesul de hiperakantoză şi parakeratoză şi favorizează resorbţia proceselor inflamatorii cronice, fiind indicate în dermite şi eczeme cronice lichenificate, psoriazis etc.

Acidul salicilic este keratolitic în concentraţie de 1—10%; de asemenea este slab antiseptic (antibacterian şi antifungic). Se foloseşte extern, sub formă de pulberi, loţiuni şi unguente, în ulcerele cronice, pitiriazis simplex, acnee, eczeme, psoriazis, boli parazitare. Înglobat în colodiu în concentraţie mare — 20% (*clavusin*$^{+}$) şi aplicat pe leziunea hiperkeratozică a clavusului, produce distrugerea lentă şi nedureroasă a epiteliului.

Rezorcina 1—30% este keratolitică şi slab antiseptică. Se utilizează în psoriazis, dermatită seboreică, eczeme cronice etc.

Sulful este slab keratolitic, antiseptic şi paraziticid. Se foloseşte sub formă *precipitată*, în loţiuni sau unguente 2—10%, mai ales pentru tratamentul seboreei şi acneei. Are dezavantajul mirosului neplăcut.

Sulfura de seleniu, înglobată în şampon (*selsun*), este eficace ca antiseboreic în pitiriazis simplex. De asemenea poate fi utilă în tratamentul pitiriazisului versicolor. Nu se aplică pe pielea denudată, deoarece are o toxicitate sistemică mare; ingerată este foarte toxică.

Gudroanele de cărbune (*gudron mineral, pix lithantracis*), de **ienuper** (*ulei de cad, pix cadi*), sau **gudroanele sulfonate** ale unor roci bituminoase (*ihtiol, ichtammolum*), obţinute prin distilare uscată, sînt amestecuri de hidrocarburi (naftalen, fenantren, antracen, fenol, o-cresol, chinolină etc.). Au proprietăţi keratoplastice — antiexematoase (la concentraţii mici), reducătoare, antipruriginoase, antiseptice şi inhibitoare mitotice; produc fotosensibilizare (efect util în psoriazis). Se folosesc în mixturi, paste sau pomezi, pentru tratamentul unor boli cronice de piele, mai ales eczeme şi psoriazis. Gudronul de cărbune are acţiune intensă şi profundă; se recomandă iniţial în concentraţii de 1—2%, concentraţii care se cresc apoi progresiv. Ihtiolul are acţiune mai blîndă, fiind utilizată în concentraţii de 5—10%. Uleiul de cad este indicat în concentraţie de 20% sau mai mult. Gudroanele au dezavantajul mirosului neplăcut şi proprietăţii colorante. Pot provoca leziuni renale, atunci cînd sînt aplicate timp îndelungat pe suprafeţe mari.

Crisarobina este o mixtură de compuşi policiclici hidroxilaţi, conţinuţi în latexul arborelui *Araroba*. Are acţiune reducătoare, keratolitică şi este puternic iritantă. Se foloseşte mai ales un derivat antranolic obţinut din crisarobină — **ditranolul** (*dithranol, anthralin, cignolin*), mai eficace

Scanned with OKEN Scanner

și mai puțin iritant. Se administrează în concentrații progresiv crescînde, de la 0,1 la 2%, fiind indicat în psorizis și în unele eczeme cronice. Aplicat pe suprafețe mari poate provoca leziuni renale.

23.2.3. MELANIZANTELE ȘI DEMELANIZANTELE

Metoxalenul (*methoxalen*), un compus psoralenic din *Ammi majus*, este capabil să pigmenteze pielea decolorată din vitiligo idiopatic. Se administrează oral, 20 mg/zi (cu lapte), urmat, după 2 ore, de expunerea la ultraviolete sau soare (cu prudență, pentru a evita arsurile); poate fi utilizat și în aplicații locale. Provoacă uneori iritație gastrică, insomnie, nervozitate, chiar depresie mintală, leziuni hepatice.

Monobenzonul (*monobenzone*), aplicat local (unguent 20% sau loțiune 5%), este capabil să decoloreze pielea pigmentată excesiv postinflamator, în boala Addison și prin sarcină. Efectul se instalează lent, după cîteva luni de aplicare zilnică. Poate provoca iritația pielii, reacții eczematoase, decolorare excesivă.

Perhidrolul (unguent 10—20%) și **hidrochinona** (loțiune 2%) sînt de asemenea folosite pentru depigmentarea pielii.

23.2.4. SULFAMIDELE ȘI ANTIBIOTICELE

Agenții antibacterieni pot fi administrați în bolile dermatologice pe cale generală sau local. Uzul local este rezervat piodermitelor superficiale.

Sulfamidele se folosesc limitat în aplicații locale, deoarece acțiunea bacteriostatică este mult diminuată în prezența puroiului și a țesutului necrotic; de asemenea provoacă frecvent sensibilizare.

Mafenidul (*mafenide*) și **sulfatolamida** (*sulfatolamidum, marbadal*) sînt analogi ai sulfamidelor, activi în prezența puroiului.

Antibioticele trebuie folosite topic cu judiciozitate, deoarece provoacă deseori fenomene de sensibilizare, iar germenii microbieni pot dezvolta rezistență. În general sînt rezervate pentru uz local antibioticele cu toxicitate sistemică mare, care nu sînt, sau sînt folosite rareori pe cale generală: **bacitracina** (unguente sau soluții cu 500—1000 u/g), **neomicina** (0,1—0,5%), **polimixina B** (0,1—0,25%).

23.2.5. ANTIFUNGICELE

Dermatozele fungice pot fi tratate prin medicamente antifungice aplicate local sau administrate pe cale generală.

Unele antifungice folosite *local* au *acțiune nespecifică*, de tip *antiseptic* — de ex. **acidul salicilic** 1—5% în loțiuni sau unguente, alcoolul

Scanned with OKEN Scanner

iodat, dequaliniul (*dequalinium chlorid, decaderm*+) 0,5% sau boratul fenilmercuric (*phenylhydrargyri boras, exomycol, merfen*) 0,66‰.

Buclosamida+ (*jadit*) 10% clorfenezina (*chlorphenesin*) 0,5—1%, haletazolul (*halethazole*) 0,5%, diamtazolul (*diamthazole hydrochlorid*) 5%, tolnaftatul 1%, clotrimazolul (*canesten*) 1%, au *proprietăţi antifungice specifice*. Datorită *spectrului de acţiune larg* sînt indicate atît în dermatomicoze (epidermomicoze foliculare şi nefoliculare), cît şi în candidozele cutaneo-mucoase. Se folosesc în unguente, loţiuni sau pulberi. În general, se recomandă administrarea îndelungată pentru a evita recăderile. Uneori este necesară asocierea cu antifungice sistemice.

Dintre antifungicele specifice cu *spectru mai îngust* acidul propionic în unguente 3% sau pulbere 0,25% şi acidul undecilenic 2—15%, administrate ca atare sau sub formă de săruri (de obicei de zinc), sînt uneori utile în dermatomicoze. Salicilanilida 4—5% este avantajoasă în tratamentul microsporiei. Nistatina (*nystatinum*) 100 000—200 000 u/g şi pimaricina (*natamycin, pimafucin*) 2% sînt antibiotice eficace în candidozele cutaneo mucoase. Flucitozina (*flucytosine*) în unguent 10% este indicată în candidozele cutanate; se absoarbe bine din intestin fiind utilă şi în infecţiile sistemice cu Candida şi Cryptococcus.

Dintre antifungicele care se folosesc *pe cale generală*, este importantă de dermatologie griseofulvina+. Acest antibiotic, administrat oral, este activ în diferite epidermomicoze — tricofiţie, microsporie, favus, epidermofiţii.

23.2.6. ANTIPARAZITARELE

Gama benzen hexaclorura este insecticid, larvicid şi acaricid. Se utilizează în scabie, local, ca emulsie 1%; emulsia 0,1—0,2% este eficace faţă de pediculoza capului.

DDT-ul (*dicophanum*) este insecticid şi larvicid. Se foloseşte în concentraţie de 2—10% pentru combaterea pediculozei. Ca şi celelalte insecticide clorate, poate fi cauză de accidente toxice: iritaţie digestivă, tulburări nervoase manifestate prin tremor şi convulsii.

Crotamitonul, sub formă de cremă sau loţiune 10%, este indicat în tratamentul scabiei. De asemenea poate fi util, ca antiseptic şi antipruriginos, în diferite dermatoze pruriginoase. Provoacă uneori iritaţie locală.

BIBLIOGRAFIE

COLŢOIU AL., DIACONU J., MATEESCU D. — Corticoterapia locală în dermatologie, *Viaţa med.*, 1974, *21*, 10, 457; CONU A. — *Dermato-venerologie*, p. 63—76, ed. a II-a, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1972; DUMITRIU R., ROXIN T. —

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul bolilor de piele, Ed. medicală, Bucureşti, 1970; LERNER M. R., LERNER A. B. — Dermatologic Medications, ed. a II-a, Year Book, 1960; * * * — Proceedings of workship on dermatopharmacology (University of California, School of Medicine, June 1973), *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1974, *16*, nr. 5—2; TEODORESCU A., CONU A. — Tratamentul bolilor de piele, Ed. medicală, Bucureşti, 1960.

24. HISTAMINA ŞI ANTIHISTAMINICELE SEROTONINA ŞI ANTISEROTONINICELE

24.1. HISTAMINA ŞI ANTIHISTMINICELE

24.1.1. HISTAMINA

Histamina este o amină biogenă care se formează în organism din histidină. Se găseşte în majoritate depozitată sub formă inactivă în granulele mastocitelor. Fiziologic, acţionează ca vasodilatator local, intervine în mecanismul secreţiei gastrice şi funcţionează probabil ca mediator chimic în sistemul nervos central (participă la controlul mecanismelor de arousal?). Fiziopatologic reprezintă principalul mediator chimic al reacţiilor alergice de tip anafilactic.

Anumite substanţe pot să elibereze histamina din depozite, provocînd efecte caracteristice. Au proprietăţi *histaminoeliberatoare* o serie de veninuri, toxine, enzime proteolitice, agenţi tensioactivi (detergenţi, săruri biliare), substanţe macromoleculare (dextran, polivinilpirolidină, macromolecule din albuşul de ou şi serul de cal), unele medicamente (morfina, tubocurarina etc.). Există compuşi care au exclusiv acţiune histaminoeliberatoare: *compusul 48/80* (produs de condensare a p-metoxifenetilmetilaminei cu formaldehida) şi *compusul L 1935* (o butilamină substituită); deoarece administrarea repetată epuizează depozitele de histamină, ei pot oferi, în anumite condiţii, protecţie faţă de reacţiile alergice.

Histamina, introdusă în organism prin injectare, *stimulează secreţia gastrică, dilată vasele* şi *contractă muşchii netezi.* Acţiunea excito-

Scanned with OKEN Scanner

secretorie gastrică este maximală și interesează atît acidul clorhidric cît și pepsina. Vasele sînt dilatate în teritoriul arteriolar, capilar și venular, iar permeabilitatea capilară este crescută. Consecutiv apar înroșirea feței, senzație de congestie a capului, uneori cefalee, iar pentru dozele mari hipotensiune, chiar colaps. Se produce stimularea reflexă simpato-medulosuprarenală, cu tahicardie și tendință la arterioloconstricție. Injectarea intradermică de histamină, sau eliberarea histaminei endogene prin înțeparea pielei provoacă o reacție vasculară locală caracteristică — *tripla reacție a lui Lewis* — asemănătoare papulei urticariene. Mușchii netezi sînt în general stimulați; importanță clinică are bronhoconstricția histaminică, care poate fi cauză de dispnee de tip astm bronșic.

Efectele histaminei se datoresc acționării unor receptori specifici, descriindu-se în acest sens două tipuri de *receptori histaminergici: receptorii* H_1, care sînt responsabili de stimularea musculaturii netede bronșice, intestinale și uterine și *receptorii* H_2, responsabili de stimularea secreției gastrice (și relaxarea uterului, la șobolan). Efectele vasculare și cardiace sînt probabil mixte, de tip H_1 și H_2.

Fenomenele histaminice pot apare în cadrul diferitelor reacții alergice sau pot fi provocate prin injectarea de produse care conțin impurități histaminice sau substanțe histaminoeliberatoare. Ele pot fi combătute prin antagoniști fiziologici (adrenalina) sau prin antihistaminice.

Histamina este activă atunci cînd este injectată. Introdusă pe cale orală, este inactivată de către flora intestinală și nu se absoarbe. După administrarea parenterală dispare repede din circulație, fiind captată de celule. Principala modalitate de metabolizare este metilarea, urmată de dezaminare oxidativă.

Histamina se folosește pentru determinarea capacității secretorii a mucoasei gastrice. În acest scop se injectează subcutanat sau intramuscular *histamină difosfat* sau *diclorhidrat* 0,5 mg (calculat în histamină-bază) și se colectează sucul gastric în ora care urmează; absența acidului clorhidric definește aclorhidria. O variantă a acestui test utilizează doze mai mari de histamină — 0,04 mg/kg, sub protecția unui antihistaminic.

Betazolul, un izomer al histaminei, stimulează relativ specific secreția gastrică, reacțiile nedorite circulatorii fiind relativ slabe (poate totuși fi cauză de hipotensiune). Se folosește pentru dovedirea aclorhidriei.

24.1.2. ANTIHISTAMINICELE (INHIBITORII H_1-HISTAMINERGICI)

Antihistaminicele sînt medicamente care *împiedică unele efecte ale histaminei,* fără să aibă acțiuni contrare acesteia. Ele acționează prin *antagonism competitiv.*

Scanned with OKEN Scanner

În formula generală a acestor compuşi de sinteză: R—CH_2—CH_2—N=, poate fi remarcată gruparea etilenamino, prezentă şi la histamină. După natura radicalului, antihistaminicele pot fi clasificate în *etilendiamine* (R=—N=), *etanolamine* (R=—O—) şi *propilamine* (R=—C≡).

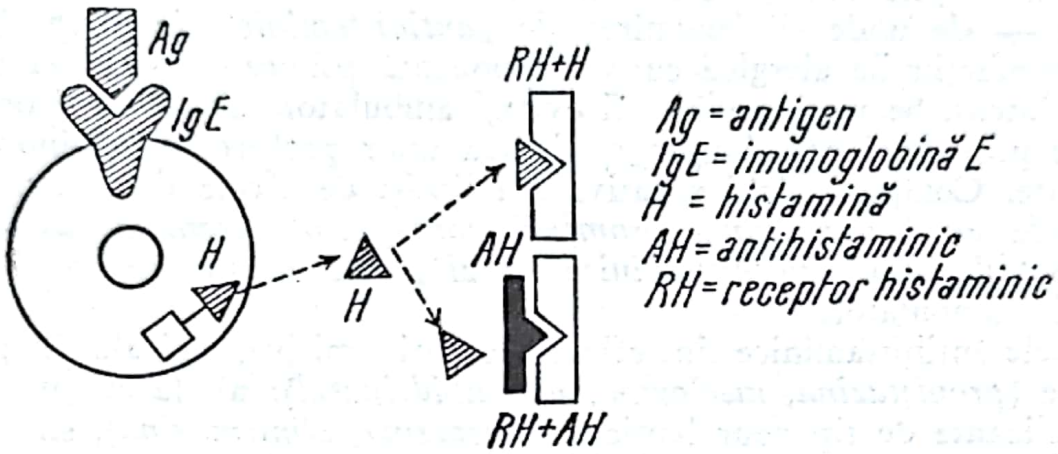


Fig. 53. Eliberarea histaminei prin reacţia antigen-anticorp, fixarea de receptorii specifici şi modul de acţiune a antihistaminicelor (schematic).

Antihistaminicele împiedică efectul bronhoconstrictor şi alte efecte stimulatorii ale histaminei asupra musculaturii netede. De asemenea sînt împiedicate, în mare parte, efectele circulatorii — vasodilataţia histaminică, permeabilizarea capilarelor. În general sînt inhibate efectele de tip H_1, ca urmare a blocării competitive a receptorilor histaminergici corespunzători. Efectul excitosecretor gastric — de tip H_2 — nu este influenţat.

În condiţii clinice, antihistaminicele sînt *eficace* simptomatic într-o serie de *afecţiuni alergice*, mai ales cînd alergia este de tip imediat şi se manifestă acut prin procese exsudative. În rinitele alergice rezultatele sînt favorabile în 60—80% din cazuri; rinoreea, lăcrimarea şi pruritul ocular dispar de regulă, tusea şi strănutul sînt mai slab influenţate. Efecte bune într-un procentaj asemănător se obţin şi în urticarie, mai ales în formele acute. Edemul laringian şi edemul Quincke justifică tratamentul antihistaminic atunci cînd sînt moderate (pentru formele grave este necesară adrenalină, eventual cortizoni). În boala serului, manifestările cutanate şi febra sînt influenţate prompt, dar simptomele articulare sînt mai rezistente. În alergiile medicamentoase, antihistaminicele sînt eficace faţă de eritem şi prurit (formele grave — etritrodermia, sindromul Lyell — necesită o medicaţie mai activă). Astmul bronşic alergic nu răspunde obişnuit la antihistaminice, ceea ce se explică probabil prin patogenia complexă a acestei afecţiuni (este pro-

Scanned with OKEN Scanner

babil, de exemplu, că pe lîngă histamină, intervine ca metabolit bronhospastic substanţa lent reactivă — SRS—A).

Acţiunea sedativă, proprie multor substanţe antihistaminice, este uneori utilă, dar apare de obicei ca efect nedorit. Compuşii sedativi (de ex. *prometazina, difenhidramina, alimemazina*) se folosesc de preferinţă la bolnavii spitalizaţi şi se administrează mai ales înaintea somnului de noapte — de unde şi denumirea de *„antihistaminice de noapte"*. Sînt utili în afecţiunile alergice cu o componentă psihică importantă sau cu prurit intens. Se recomandă a fi evitaţi ambulator la şoferi, dispeceri şi în alte profesiuni care impun realizarea unor performanţe psihomotorii riguroase. Compuşii slabi sedativi sau lipsiţi de efecte deprimante centrale (de ex. *clorciclizina, bromfeniramina, cloropiramina, dimetindenul, metdilazina*), *„antihistaminice de zi"*, sînt de ales în cazul tratamentului ambulator.

Unele antihistaminice sînt eficace ca antivomitive, mai ales în răul de mişcare (*prometazina, meclozina, dimenhidrinatul*); altele au proprietăţi tranchilizante de tip neuroleptic (*prometazina, alimemazina*), sînt deprimante motorii centrale (*difenhidramina*) sau sînt anestezice locale (*tripelenamina*).

Dozele terapeutice mari pot provoca fenomene de tip atropinic, mai frecvent uscăciunea gurii, rareori constipaţie, greutate în urinare, tulburări de vedere.

Intoxicaţia acută cu antihistaminice se manifestă prin somnolenţă, apoi comă, precedată deseori de fenomene de excitaţie centrală, chiar convulsii (mai ales la copii). De asemenea apar simptome atropinice — midriază, tahicardie, piele roşie şi uscată. Tratamentul, simptomatic, trebuie făcut cu prudenţă.

Antihistaminicele se administrează obişnuit oral, 2—50 mg în funcţie de preparat. Efectul se instalează în 15—30 minute şi se menţine, pentru compuşii cu acţiune de scurtă durată 4—6 ore, iar pentru cei cu acţiune de lungă durată 8—12 ore.

Diferitele substanţe antihistaminice au eficacitate asemănătoare. Răspunsul individual variabil, ca şi necesitatea de a alege între compuşi mai mult sau mai puţin sedativi, cu acţiune de durată mai lungă sau mai scurtă, explică gama largă de medicamente din această grupă. Preparatele antihistaminice româneşti sînt:

Romerganul^{+} (*promethazin hydrochlorid, phenergan*) un antihistaminic cu nucleu fenotiazinic, are efect intens şi prelungit (12 ore). Are proprietăţi sedative de tip neuroleptic, pentru care este utilizat ca hipnotic şi în pregătirea preoperatorie. Acţiunea antivomitivă este utilă în răul de mişcare. Dozele mari pot controla unele simptome parkinsoniene, mai ales crizele oculogire. Se administrează oral, doza obişnuită fiind de 1 comprimat (25 mg) seara la culcare, eventual încă

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul X

Cîteva caracteristici terapeutice ale unor medicamente antihistaminice

Compusul antihistaminic	Doza obişnuită pentru o dată	Durata de acţiune	Efect sedativ	Alte acţiuni utilizate terapeutic
Alimemazin (theralene)	5 mg	8—12 ore	++++	antiastmatic antitusiv
Bromhopheniramine maleat	4 mg	4—6 ore	+	
Carbinoxamine maleat	4 mg	4 ore	++	
Chlorocyclizin	50 mg	12 ore	±	
Chloropyramine (nilfan, synopen)	25 mg	4—6 ore	+	
Chlorphenamine	4 mg	4—6 ore	++	
Clemastin fumarat (tavegyl)	2 mg	8—12 ore	+	
Cyproheptadin hydrochlorid (periactin)	4 mg	12 ore	++	antiserotoninic, creşte apetitul
Dimetinden maleat (forhistal)	2 mg	4—6 ore	+	
Diphenhydramin hydrochlorid (benadrgl)	50 mg	4—6 ore	++++	
Mepyramin maleat (neoantergan)	50 mg	4—6 ore	+++	antivomitiv, antiparkinsonian
Methdilazine hydrochlorid	4 mg	8—12 ore	+	
Pheniramine (avil, feniramin, trimeton)	50 mg	4—6 ore	++	
Promethazin hydrochlorid (phenergan, romergan)	25 mg	12 ore	++++	slab neuroleptic, antivomitiv, antiparkinsonian
Tripelennamin hydrochlorid (pyribenzamin)	50 mg	4—6 ore	+++	anestezic local
Triprolidine hydrochlorid (actidil)	2,5 mg	12 ore	++	

Scanned with OKEN Scanner

1/2 comprimat în cursul dimineţii; la nevoie poate fi injectat intramuscular sau intravenos (25—50 mg o dată).

Nilfanul+ (*chloropyramine*) este slab sedativ, fiind considerat antihistaminic de zi. Durata efectului este de 4—6 ore. Nu are acţiuni vegetative. Se administrează oral, 25 mg de 3—4 ori/zi.

Feniramina+ (*pheniramine, avil, trimeton*) este moderat sedativă şi acţionează 4—6 ore. Doza folosită este de 50 mg oral, de 3 ori/zi; în urgenţe se poate injecta intramuscular sau intravenos lent, în aceeaşi doză.

24.1.3. INHIBITORII H_2-HISTAMINERGICI

Burimamida şi metiamida sînt analogi ai histaminei care *inhibă efectul excitosecretor gastric* al acesteia, fiind capabile să blocheze specific, competitiv, receptorii histaminici de tip H_2. Burimamida s-a dovedit prea toxică pentru uzul clinic, dar metiamida a fost încercată cu succes la bolnavii cu hipergastrinemie (sindrom Zollinger-Ellison). Utilizarea în ulcerul duodenal este încă în stadiu de investigare.

24.2. SEROTONINA ŞI ANTISEROTONINICELE

24.2.1. SEROTONINA

Serotonina sau *5-hidroxitriptamina* (*5-HT*) este o amină biogenă care se formează în organism din triptofan şi se depozitează în celulele argentafine din mucoasa gastrointestinală, în plachete şi în sistemul nervos central. Metabolizarea constă în dezaminarea oxidativă, cu formare de acid 5-hidroxiindolacetic, care se elimină prin urină.

Fiziologic, serotonina funcţionează probabil ca mediator chimic în sistemul nervos central, controlînd inhibitor comportamentul sexual, unele funcţii motorii, senzaţia dureroasă, sistemul optic; de asemenea intervine în funcţiile psihoafective — la bolnavii depresivi există un deficit de serotonină în sistemul nervos central. Fiziopatologic, serotonina este răspunzătoare de simptomele determinate de tumorile carcinoide ale intestinului, intervine probabil în patogenia migrenei, sindromului postprandial al gastrectomizaţilor, şi în reacţiile alergice.

Farmacologic, serotonina are efecte complexe, datorite acţionării musculaturii netede şi stimulării unor zone chemoreceptoare. La om provoacă hipotensiune şi tahicardie, creşterea peristaltismului intestinal, cu colici şi diaree, bronhoconstricţie cu dispnee. Aceste simptome apar paroxistic în cazul tumorilor argentafine metastazate. Efectele nervos centrale lipsesc, deoarece substanţa nu poate trece bariera hematoencefalică.

Scanned with OKEN Scanner

Antagoniștii serotoninei fac parte din clase chimice și farmacodinamice variate. Efectele sînt diferite, după cum este influențată una sau alta dintre acțiunile fiziologice sau farmacologice ale acestei amine biogene.

Dietilamida acidului lisergic (*LSD 25*), un compus înrudit cu alcaloizii din secara cornută, are *proprietăți psihotomimetice*, fiind activă în doze foarte mici. Tulburările psihice și de comportament, pe care le produce, sînt reversibile și antagonizate de clorpromazină. Poate provoca *dependență*.

Metisergida (*methysergide*), derivat metilat al ergometrinei (alcaloid din secara cornută), poate fi uneori *eficace profilactic în migrenă*. Efectul s-ar datora împiedicării tulburărilor vasomotorii cerebrale produse de serotonina endogenă, sau (mai probabil) acțiunii vasoconstrictoare cerebrale.

Utilizarea terapeutică este limitată de *efecte nedorite importante*. Administrarea îndelungată provoacă uneori fibroză retroperitoneală, pleurală și pulmonară, posibil ca urmare a vasoconstricției, cu ischemie prelungită. Procesul, obișnuit reversibil la întreruperea medicației, poate duce la obstrucție ureterală cu hidronefroză și la valvulopatii cardiace. Alte efecte nedorite sînt arsurile epigastrice, greața, voma, diverse tulburări nervoase.

Metisergida se administrează oral, 2 mg de 3 ori/zi. Tratamentul, de durată, trebuie separat prin pauze la fiecare 2—6 luni, pentru a evita leziunile ischemice.

Ciproheptadina (*cyproheptadin hydrochlorid, periactin*), compus înrudit chimic cu derivații de fenotiazină, are proprietăți antiserotoninice, antihistaminice și anticolinergice. Se folosește în diferite *afecțiuni alergice* (4 mg de 3—4 ori/zi), fiind uneori eficace la bolnavi care nu răspund la alte antihistaminice. *Stimulează apetitul* și favorizează creșterea în greutate (prin mecanism central?), acțiuni pentru care este utilizată mai ales la copii. Principalul efect nedorit este sedarea, care uneori diminuează și dispare la continuarea tratamentului.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BLACK J. W. — Histamine receptors, Sixth International Congress of Pharmacology, Helsinki 1975, Proceedings vol. I, p. 3; CRISTEA M. — Histamina și reacțiile alergice, *St. Cerc. Fiziol.*, 1965, *10*, 509; DRY J. — Les anti-histaminiques de synthèse, *Therapie*, 1974, *29*, 6, 1; GYERMEX L. — 5-HT antagonists, *Pharmacol. Rev.*, 1961, *13*, 399; FRIEND D. G. — The antihistaminics, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1960, 5, 5 (supl.); ROBSON J. M., STACEY R. S. — 5-Hydroxytryptamine, în Recent Advances

Scanned with OKEN Scanner

in Pharmacology, p. 122—125, Churchill, Londra, 1962; ROCHA E., SILVA M. — Histamine, Thomas, Springfield (Ill), 1965; VOGT M. — Tryptaminergic neurotransmision Sixth International Congress of Pharmacology, Helsinki, 1975, vol. II, p. 3; WOLSTENHOLM G. E. W., O'CONNOR C. M. (red.) — Histamine Symposion (Ciba Foundation), Churchill, Londra, 1956; WILHELM R. E. — The newer antialergic agents, *Med. Clin. N. Amer.*, 1961, *5*, 887.

25. VITAMINELE

Vitaminele sînt utile în limita necesităţilor organismului, obişnuit satisfăcute din abundenţă prin aportul alimentar. Deficitul datorit carenţei alimentare este foarte rar la populaţiile cu standard de viaţă corespunzător. Stări de hipovitaminoză moderată pot apare la copiii mici şi la femeile gravide, la care situaţia fiziologică creşte necesităţile. Anumite boli specifice, unele medicamente, alcoolismul cronic şi tulburările de comportament ale vîrstei înaintate sau ale bolnavilor psihotici, constituie alte cauze de hipovitaminoză. În toate aceste situaţii este necesară suplimentarea medicamentoasă, de obicei prin preparate polivitaminice echilibrate, în cazuri speciale prin anumite vitamine.

Majoritatea vitaminelor nu au acţiuni farmacologice în afara celor care decurg din funcţia lor biochimică fiziologică. Ele nu acţionează ca „tonice", nu au efecte trofice pentru diferite organe sau ţesuturi (cu excepţia corectării specifice a tulburărilor carenţiale), nu rezolvă problemele bătrîneţii, sarcinii şi infecţiilor.

Vitaminele liposolubile se absorb intestinal odată cu grăsimile, fapt pentru care deficienţele cronice în absorbţia acestora pot duce la fenomene carenţiale. Tulburările apar tîrziu, deoarece organismul dispune de rezerve mari de vitamine liposolubile, depozitate în ficat. Supradozarea (în cazul vitaminelor A, D şi K) poate fi cauză de fenomene toxice.

Vitaminele hidrosolubile au în general aceleaşi surse alimentare, fapt pentru care carenţa este ades polivitaminică (mai ales în domeniul complexului B). Supradozarea nu are de regulă consecinţe toxice. Cantităţile care depăşesc necesitatea fiziologică sînt în mare parte eliminate

Scanned with OKEN Scanner

urinar, dozele excesive nefiind justificate. Doza zilnică se administrează obişnuit oral, fracţionat (la mese), pentru a micşora proporţia eliminată.

Vitamina A$^+$ participă la sinteza purpurei retiniene şi este indispensabilă pentru creşterea şi integritatea unor epitelii. Carenţa, care survine rareori, este caracterizată prin tulburări de vedere (începînd cu nictalopie) şi leziuni ale ochiului (xeroftalmie, leziuni ale conjunctivei, corneei şi sclerei), hipoplazia şi cheratinizarea epidermului, sensibilitate crescută la infecţii. Studii efectuate la voluntari au arătat că o uşoară diminuare a adaptării la întuneric apare abia după 14 luni de dietă lipsită practic de vitamină; această tulburare poate fi corectată prin administrarea unei doze zilnice mici (1 300 u).

Supradozarea, semnalată mai ales la copii, se manifestă prin anorexie, uscăciunea pielii şi a părului, hiperorstoză subperiostală.

Vitamina A se administrează oral. Absorbţia de la locul injectării intramusculare este incompletă, de aceea această cale trebuie rezervată cazurilor de malabsorbţie intestinală. Dozele recomandate obişnuit sînt de 10 000—100 000 u.i./zi. *Untura de peşte* (*oleum jecoris aselli*), obţinută din ficatul unor peşti *Gadus*, conţine cantităţi mici de vitamina A şi D.

Vitamina A este indicată pentru corectarea stărilor carenţiale. În cantităţi mici constituie o suplimentare utilă la gravide, în timpul alăptării şi la copiii mici. Eficacitatea în unele boli de piele, afecţiuni cronice ale mucoaselor, stări infecţioase, nu a fost dovedită.

Vitamina D, reprezentată de mai mulţi factori cu structură steroidică, controlează metabolismul calciului şi fosfaţilor, uşurînd absorbţia lor intestinală şi, probabil, utilizarea tisulară; este favorizată transformarea fosforului organic în fosfor anorganic la nivelul oaselor şi depunerea sub formă de fosfat de calciu. Deficitul vitaminic este urmat de scăderea calcemiei, cu secreţie reactivă de parathormon, care mobilizează calciul din oase; consecutiv apare demineralizarea oaselor, cu rahitism la copii şi osteomalacie la adulţi.

Administrarea vitaminei permite înlocuirea calciului osos pierdut cu cel absorbit din intestin şi creşte concentraţia extracelulară de calciu, deprimînd secundar secreţia paratiroidiană.

Supradozarea provoacă hipercalcemie şi calcificări metastatice în ţesuturi (vase sanguine, rinichi), anorexie, cefalee, sudoraţie, greaţă, diaree, poliurie şi în cele din urmă insuficienţă renală. Hipervitaminoza este relativ frecventă la copiii cărora li se administrează necontrolat preparate dietetice suplimentate cu vitamina D.

Preparatele de vitamina D folosite terapeutic sînt *ergocalciferolul* (*vitamină* D_2^+, *sterogyl*, *viosterol*), *colecalciferolul* (*vitamină* D_3^+, *vigantol* D_3) şi *untura de peşte*. Vitamina D se administrează obişnuit oral, injecţiile intramusculare fiind rezervate cazurilor de malabsorbţie

Scanned with OKEN Scanner

intestinală. Doza necesară pentru profilaxia rahitismului este de 400 u.i./zi, iar cea curativă de 3 000—5 000 u.i./zi, timp de cîteva săpătmîni, în formele severe se administrează 20 000 u.i./zi, în cazurile rezistente sînt uneori indicate doze mult mai mari — 300 000 — 500 000 u.i./zi, dar tratamentul trebuie să fie de scurtă durată, pentru a evita hipervitaminoza. Tratamentul tetaniei hipocalcemice se face cu 50 000—250 000 u.i./zi (împreună cu preparate de calciu), durata administrării fiind în funcţie de valorile calciului seric.

În afara bolilor carenţiale, vitamina D în doze mari a fost recomandată în lupusul tuberculos, psoriazis, artrita reumatoidă, fără rezultate clare.

Vitaminele K intervin în sinteza hepatică a protrombinei, fiind folosite ca antihemoragice în hipotrombinemia prin deficit vitaminic.

Vitamina E^+ este reprezentată de o serie de compuşi din clasa tocoferolilor. Deşi a fost descris un sindrom carenţial, la om nu au fost semnalate distrofii musculare, hemoragii, tulburări ale fertilităţii şi gestaţiei, ca în cazul carenţei provocate experimental la animale. Folosirea terapeutică a preparatelor de vitamină E în avort, sterilitate şi distrofii musculare nu este probabil justificată.

Tiamina (*thiamin, vitamină* B_1^+), funcţionează (sub formă de pirofosfat) drept coenzimă a decarboxilazelor şi transaminazelor, intervenind în glicoliză şi ciclul Krebs. Corectează specific fenomenele de avitaminoză (polinevrite, insuficienţă cardiacă). Necesitatea zilnică este de 1—2 mg, ceva mai mult dacă metabolismul general este crescut. Se absoarbe incomplet din intestin şi foarte bine de la locul injectării intramusculare. Aproximativ 1 mg este metabolizat zilnic. Excesul se elimină rapid prin urină.

Tiamina nu provoacă obişnuit reacţii adverse. Foarte rar, injectarea, mai ales intravenos, poate fi cauză de reacţii sistemice grave — şocul tiaminic, care poate fi mortal; de aceea administrarea parenterală trebuie rezervată cazurilor de malabsorbţie intestinală sau fenomenelor carenţiale severe.

Tiamina se administrează oral (la mese) sau parenteral, 10—20 mg/zi; folosirea cantităţilor mai mari nu este justificată. Este indicată în beriberi, alcoolismul cronic şi în condiţii de necesitate vitaminică crescută — hipertiroidism, febră prelungită, boli epuizante. Tulburările carenţiale răspund deseori mai bine la asociaţii de vitamine din complexul B. Deşi larg utilizată, este probabil ineficace în bolile reumatice, insuficienţa cardiacă, hepatita cronică şi în diverse tulburări neurologice.

Riboflavina (*riboflavin, vitamină* B_2^+) intră în compoziţia dehidrogenazelor de tipul fermenţilor galbeni. Carenţa, caracterizată prin stomatită angulară, cheiloză, pigmentarea roşie a limbii, este rară ca atare, deficitul fiind de obicei polivitaminic — de exemplu în colita ulceroasă

Scanned with OKEN Scanner

sau după tratamentul îndelungat cu antibiotice cu spectru larg. Se administrează obişnuit oral, cîte 2—5 mg la mese (necesitatea zilnică este de 1,8 mg); se poate administra şi parenteral (injecţii intramusculare). Se recomandă asocierea cu alte vitamine ale complexului B.

Acidul nicotinic (*acidum nicotinicum, niacin, vitamină P.P.*$^+$) şi **nicotinamida** (*nicotinamid, vitamină PP*) participă la formarea piridinnucleotidelor. Sindromul carenţial — pelagra — apare rareori şi răspunde la tratamentul specific cu vitamina PP (de preferinţă în asociaţie cu alţi factori ai complexului B).

Se administrează oral sau parenteral. Necesitatea fiziologică zilnică este de circa 20 mg, doza utilă pentru profilaxia pelagrei fiind de 20—30 mg, iar doza curativă de 250—500 mg/zi (fracţionat). Acidul nicotinic (care se transformă în organism în nicotinamidă) are acţiune vasodilatatoare şi poate provoca fenomene de congestie a pielii, uneori cefalee (se administrează după mese). De asemenea are proprietăţi hipolipemiante.

Piridoxina (*pyridoxinum chlorid, vitamină* B_6^+), coenzimă a unor decarboxilaze şi transaminaze, intervine în metabolismul aminoacizilor. Fenomene carenţiale pot apare rareori, la sugarii care consumă lapte condensat, manifestîndu-se prin colici, excitaţie, convulsii. Este posibil ca în nefrolitiază să existe un deficit de piridoxină. Dozele mari de izoniazidă pot provoca deficit de vitamină cu polinevrite, chiar nevrită optică (chimioterapicul formează probabil cu piridoxina un complex, care se elimină renal).

Piridoxina se administrează oral sau parenteral, 50—200 mg/zi; la sugari sînt obişnuit suficiente 2 mg/zi. Este indicată pentru corectarea carenţei specifice. Se recomandă asocierea cu izoniazida (în cadrul tratamentului antituberculos) pentru a evita accidentele polinevritice. O indicaţie particulară o reprezintă anumite anemii hipocrome microcitare, în care necesităţile de piridoxină sînt crescute — se administrează 0,5—1 g/zi. Vitamina se foloseşte şi în vărsăturile de sarcină, boala de iradiaţie şi agranulocitoză (în doze mari), cu un beneficiu neprecizat. Nu trebuie administrată la parkinsonienii trataţi cu levodopa (căreia îi împiedică efectul terapeutic).

Acidul folic$^+$ **şi cianocobalamina** (*vitamină* B_{12}^+) corectează anemia megaloblastică şi alte tulburări prin carenţă specifică.

Acidul pantotenic (*vitamină* B_5) nu are probabil valoare terapeutică la om.

Acidul ascorbic (*acidum ascorbicum, vitamină* C^+) este un compus glucidic cu funcţie de sistem redox. Intervine probabil în sinteza colagenului, a matricei proteice a oaselor şi a dentinei; participă la metabolismul fenilalaninei, tirozinei şi corticosteroizilor, favorizează transformarea acidului folic în acid folinic, uşurează absorbţia fierului. La

Scanned with OKEN Scanner

om are rol de vitamină, carența manifestîndu-se prin scorbut. Necesitatea zilnică mare, 10—70 mg, este acoperită prin fructe și legume proaspete. Citricele și cartofii mențin timp îndelungat vitamina sub formă activă.

Acidul ascorbic se administrează oral sau în injecții, doza profilactică fiind de 30—75 mg, iar cea curativă de 200—500 mg/zi. Este indicat în scorbut și profilactic la sugarii mici. Se apreciază că este util în bolile infecțioase severe, după traumatismele grave și după intervențiile chirurgicale majore (cînd ascorbinemia scade). Eficacitatea dozelor mari în răceala comună și gripă este discutabilă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BEAN W. B. — Vitamani, polypharmacy and witchcraft, *Arch. Int. Med.*, 1955, *96*, 137; SEBRELL W. H. , HARRIS R. S. — The Vitamins, ed. a II-a, Academic Press, New-York, 1965.

26. MEDICAȚIA PANCREASULUI ENDOCRIN ȘI A TIROIDEI

26.1. INSULINA, ANTIDIABETICELE ORALE, GLUCAGONUL

26.1.1. INSULINA

Insulina, hormonul pancreatic glicoregulator secretat de celulele beta-insulare, are o structură polipeptidică.

Acțiunea principală constă în *scăderea glicemiei,* care este urmarea activării unui mecanism de transport al glucozei prin membrana celulară (la nivelul țesutului muscular și adipos). Consecutiv rezultă mărirea depozitelor de glicogen, creșterea proceselor oxidative, sporirea producerii de grăsimi din glucoză, limitarea catabolismului proteic, diminuarea kaliemiei și fosfatemiei. Hormonul are probabil și alte acțiuni

Scanned with OKEN Scanner

metabolice intracelulare, stimulînd încorporarea aminoacizilor în proteine şi formarea grăsimilor neutre din acizii graşi.

Insulina scade hiperglicemia şi corectează tulburările metabolice ale *diabetului zaharat,* acţionînd ca *medicaţie de substituţie.* Este indispensabilă în diabetul juvenil şi în diabetul sever al adultului; este uneori necesară în diabetul moderat al adultului. Nu influenţează tulburările vasculare ale acestei boli.

Supradozarea provoacă *hipoglicemie* cu eliberare de catecholamine şi fenomene de anoxie cerebrală. Simptomele apar pentru valori ale glicemiei sub 50 mg/100 ml. În cazul supradozării preparatelor de insulină cu acţiune rapidă predomină fenomenele adrenergice, pe cînd pentru cele cu acţiune lentă predomină fenomenele nervos-centrale. Simptomele principale sînt: anxietate, senzaţie de foame, greaţă, ameţeli, tremor, confuzie mintală, piele palidă cu sudoraţie rece, tahicardie şi hipertensiune, în cazuri extreme convulsii, comă şi moarte. Tratamentul se face prin injectarea intravenoasă de soluţie glucozată hipertonă, eventual de glucagon. Hipoglicemia este dăunătoare şi prin faptul că poate fi urmată de hiperglicemie reactivă cu cetonurie, ceea ce impune creşterea dozei de insulină, creînd un cerc vicios (*efect Somogyi*). Criza hipoglicemică poate fi folosită pentru ameliorarea unor boli psihice.

Injectarea subcutanată de insulină provoacă uneori *fenomene lipodistrofice locale,* mai frecvente la tineri. Lipohipertrofia, care domină la bărbaţi, cedează obişnuit cînd nu se mai fac injecţii în zona interesată. Lipoatrofia predomină la femei şi este favorizată de temperatura scăzută a preparatului injectat; fenomenul se atenuează cu timpul la continuarea injectării locale.

Alte efecte nedorite sînt de natură *alergică,* fiind mai frecvente pentru preparatele de insulină cu globină sau protamină. Imediat după injecţie, pot apare reacţii locale minore: senzaţie de arsură şi înţepături, eritem, edem, induraţie. Reacţiile generale — urticarie, edem angioneurotic şi alte fenomene de tip anafilactic — sînt rare şi atunci cînd apar necesită schimbarea preparatului şi desensibilizare specifică. Tratamentul curativ se face cu antihistaminice, eventual cortizoni.

Administrarea insulinei provoacă apariţia de anticorpi blocanţi. În cazuri rare titrul acestor imunoglobuline este foarte ridicat, determinînd inactivarea cantităţii de hormon injectate, respectiv o stare de *insulino-rezistenţă.* Tratamentele intermitente repetate, contaminarea insulinei cu proteine anexe (proinsulină şi produşi de degradare a moleculei insulinei), adăugarea de proteine în scopul prelungirii efectului (globulină, protamină), favorizează instalarea insulino-rezistenţei de ordin imunologic; insulina provenită de la bovine este mai imunogenă decît cea provenită de la porc (mai apropiată chimic de hormonul uman). Există posibilitatea refacerii eficacităţii prin administrarea

Scanned with OKEN Scanner

într-o primă fază de doze mici de insulină, apoi după apariţia anticorpilor, de doze mari, care pot determina o imuno-toleranţă, dar această tehnică este pretenţioasă. În ultimul timp au fost realizate preparate purificate — *insulină monocomponentă* — lipsite practic de antigenitate.

Insulina se dozează biologic în unităţi: unitatea internaţională reprezintă activitatea specifică a 0,04167 mg etalon internaţional. Soluţia oficinală conţine 40 u.i./ml. La diabetici doza se stabileşte după necesităţi, fiind cuprinsă între 10 şi 100 u./zi (uneori mai mult). Nevoia de insulină este în funcţie de gravitatea şi forma bolii, de dietă, de efort (efortul fizic scade necesitatea). Tireotoxicoza, febra, sarcina, intervenţiile chirurgicale, bolile infecţioase, acidoza, opresc necesitatea de insulină.

Insulina este *inactivă pe cale orală*, deoarece suferă digestia proteică. În organism se metabolizează repede, mai ales în ficat, avînd un timp de înjumătăţire de 10 minute, ceea ce explică *durata scurtă de acţiune*. Pentru a prelungi efectul se folosesc *preparate retard* cu absorbţie lentă de la locul injectării: complexe insulină—proteină şi insulină-zinc.

Insulina^{+} (*ordinary insulin, regular insulin, soluble insulin*) este preparatul care conţine în soluţie hormonul pur din pancreasul de mamifere (bovine sau porcine). Efectul apare după circa $^{1}/_{2}$ oră de la injectarea subcutanată, este maxim după 4 ore şi durează 6—8, uneori pînă la 12 ore. Se injectează obişnuit subcutanat, 10—100 u.i./zi (după situaţie), fracţionat în 2 doze (imediat înaintea micului dejun şi a cinei) sau 3 doze (înaintea micului dejun, a dejunului şi a cinei). Numărul injecţiilor poate fi micşorat prin administrarea simultană, înaintea micului dejun, a unei insuline cu acţiune prelungită. În coma diabetică insulina se introduce de obicei intravenos, 30—100 u.i. (în funcţie de gravitate). Preparatele româneşti — *insulină*$^{+}$ şi *insulină P*$^{+}$ (din pancreasul de bovine, respectiv de porcine^{+}) — conţin 40 u.i./ml.

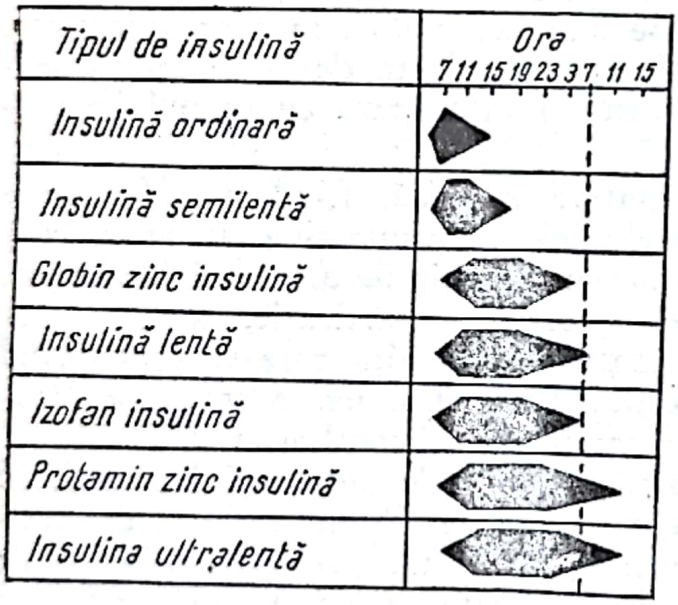


Fig. 54. Evoluţia în timp a efectului principalelor tipuri de insulină.

Suspensiile insulină-proteine conţin globină sau protamină. Globin zinc **insulina** se prezintă sub formă de soluţie cu pH acid, care precipită cînd este injectată în ţesuturi. Efectul apare în circa 2 ore, este maxim la 6—12 ore şi se menţine 18—24 ore. Obişnuit este suficientă o singură injecţie pe zi (subcutanat, 30 minute înainte de micul dejun), în cazurile mai grave se injectează 2/3 din cantitate dimineaţa şi restul după masa de seară. **Izofan insulina** (*isophane insulin, NPH insulin*) este o suspensie de insulină cu cantităţi mici de protamină şi zinc, la pH 7,1—7,4. Acţiunea apare în 2 ore, este maximă după 8—12 ore şi durează 18—30 ore, în funcţie de preparat. Pentru preparatul românesc *izofan-zinc-insulină*$^{+}$ ca şi pentru *NPH insulină* (Organon) efectul se menţine 18—20 ore; pentru unele preparate englezeşti şi americane efectul durează 24—30 ore. Izofan-zinc-insulina poate fi asociată cu insulina obişnuită în vederea obţinerii une acţiuni rapide şi durabile (se introduc în aceeaşi seringă). **Protamin zinc insulina** este o suspensie de insulină cristalină cu un exces de protamină. Efectul se instalează lent, în circa 4 ore, este maxim după 6—20 ore (în funcţie de preparat) şi durează 24—36 ore. Se asociază de obicei cu insulina obişnuită (dar nu în aceeaşi seringă, deoarece excesul de protamină precipită insulina), fiind suficientă o singură injecţie dimineaţa, cu $^1/_2$—$1^1/_2$ oră înaintea micului dejun. Poate provoca hipoglicemie tîrzie şi insidioasă.

Suspensiile zinc-insulină se realizează prin asocierea insulinei cu clorura de zinc, în prezenţa unui tampon acetat. Forma amorfă — **insulina semilentă** — are acţiune rapidă (se absoarbe repede) — se instalează în 1/2—1 oră, este maximă la 2—3 ore şi durează circa 12 ore. Forma cristalină — **insulina ultralentă** — are efect asemănător cu protamin-zinc-insulina: apare lent, este maxim la 6—10 ore şi se menţine 30—36 ore. Insulina ultralentă este folosită mai ales pentru prepararea de **insulină lentă**, un amestec de zinc-insulină cristalină şi amorfă (în proporţie de 7/3), cu efect intermediar — maxim după 6—12 ore, se menţine 20—28 ore. Acest preparat se injectează subcutanat, cu 30—45 minute înainte de micul dejun. Doza iniţială, de 10—16 u, se creşte cu 4 u/zi, pînă la realizarea unui control adecvat al glicemiei şi glicozuriei. În diabetul sever tratamentul se începe cu insulină obişnuită, apoi se continuă cu insulina lentă (în aceeaşi doză sau în doză ceva mai mare). Cînd se trece de la protamin-zinc-insulină la insulină lentă este de obicei necesară creşterea dozei cu aproximativ 20%.

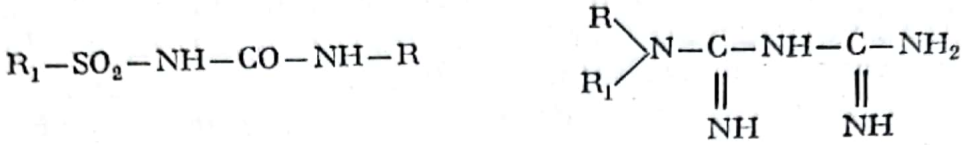
26.1.2. ANTIDIABETICELE ORALE

a) **Sulfamidele antidiabetice sînt o grupă de** *derivaţi sulfonilureici de sinteză*, activi pe cale orală.

Administrarea de sulfamide antidiabetice este urmată de creşterea nivelului insulinei serice cu scăderea glicemiei şi a cantităţii de acizi

Scanned with OKEN Scanner

graşi liberi din sînge; de asemenea este probabil că pancreasul răspunde mai bine la glucoză. Efectul se datoreşte unei acţiuni beta-citotrope directe, de *favorizare a eliberării de insulină;* în condiţii cronice este posibil să intervină şi o modificare a interacţiunii ficat-insulină.



Sulfamide antidiabetice — Biguanide antidiabetice

Fig. 55. Formula generală a sulfamidelor şi biguanidelor antidiabetice.

Deoarece efectul favorabil se datoreşte în principal stimulării secreţiei (sau eliberării) de insulină endogenă, sulfamidele sînt eficace numai la bolnavii care au încă o rezervă funcţională pancreatică — în diabetul stabil apărut la adulţi (peste 40 de ani), de gravitate mică sau

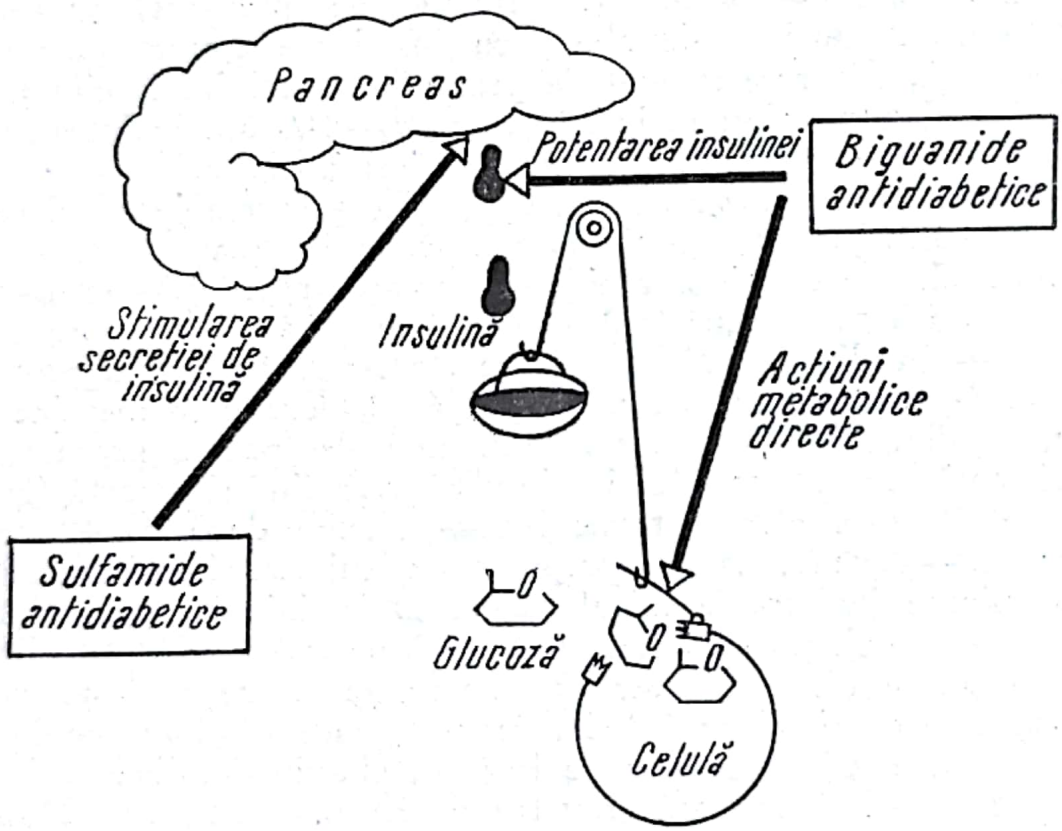


Fig. 56. Mecanismul probabil de acţiune a antidiabeticelor orale (schematic).

moderată (necesitînd mai puţin de 20—40 u de insulină/zi). Efectul este slab sau nul în diabetul juvenil (unde pancreasul nu mai conţine aproape deloc insulină), în prezenţa cetoacidozei, la diabeticii care prezintă infecţii febrile, în timpul şi după intervenţiile chirurgicale majore

Scanned with OKEN Scanner

(cînd necesitatea de insulină este crescută), la bolnavii cu hiperglicemie marcată şi simptome acute de diabet; toate aceste situaţii impun folosirea insulinei.

Opiniile privind influenţarea complicaţiilor vasculare ale diabetului sînt divergente. Există studii controlate care arată o creştere a mortalităţii prin complicaţii cardiovasculare (mai ales prin boală coronariană) sub tratamentul cu sulfamide antidiabetice. Alte cercetări contestă aceste rezultate, scoţînd în evidenţă chiar oarecare beneficii în acest domeniu.

La anumiţi bolnavi, după circa o lună de tratament se poate instala *toleranţa* (al cărei mecanism nu este precizat). În această situaţie se recomandă fie schimbarea sulfamidei (alt preparat poate fi eficace), fie un tratament de scurtă durată cu insulină (care reface uneori sensibilitatea), fie administrarea altui tip de antidiabetic oral (biguanide).

Sulfamidele antidiabetice pot provoca *reacţii hipoglicemice* prin supradozarea absolută sau relativă — în insuficienţa hepatică sau renală. Această complicaţie, care poate fi corectată prin ajustarea dozei, este mai frecventă la bătrîni şi la persoanele debile cu diabet uşor, care mănîncă puţin. O serie de medicamente pot favoriza reacţiile hipoglicemice: salicilaţii (au acţiune hipoglicemiantă proprie, deplasează sulfamidele antidiabetice de pe proteinele plasmatice, le micşorează eliminarea), inhibitorii de MAO (prin acţiune hipoglicemiantă proprie şi prin interferarea homeostaziei glucidice), blocantele beta-ardenergice şi ganglioplegicele (interferează homeostazia glucidică), fenilbutazona (prin deplasarea de pe proteinele plasmatice, inhibarea metabolizării şi diminuarea eliminării renale a sulfamidelor antidiabetice), anticoagulantele cumarinice şi sulfamidele antibacteriene (prin deplasarea de pe proteinele plasmatice şi diminuarea eliminării renale), probenecidul (prin diminuarea eliminării renale a sulfamidelor antidiabetice). Asocierea acestor medicamente impune prudenţă şi ajustarea dozei de sulfamide, sub controlul glicemiei.

Reacţiile adverse survin relativ rar şi sînt de obicei minore. S-au semnalat tulburări digestive — neplăcere epigastrică, diaree, anorexie, erupţii cutanate alergice, foarte rar deprimarea hematopoiezei sau icter colestatic (pentru unele preparate). Sulfamidele antidiabetice nu trebuie administrate în timpul sarcinii (deşi efectele teratogene descrise experimental nu au putut fi dovedite la om), ca şi la bolnavii cu boli hepatice sau renale severe (pericol mare de acumulare). Se recomandă evitarea băuturilor alcoolice, deoarece pot surveni (rareori) reacţii neplăcute de tip disulfiram.

Tolbutamida^{+} (*tolbutamid, orinase, rastinon*) este o sulfamidă antidiabetică cu acţiune de durată relativ scurtă, avînd un timp de înjumătăţire de 5—6 ore. Se absoarbe din intestin în proporţie de circa 90%, realizînd concentraţia sanguină maximă la 3—5 ore după administrarea

Scanned with OKEN Scanner

orală. Se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 97%. Este în parte metabolizată şi inactivată la nivelul ficatului. Se elimină (ca atare şi sub formă de metaboliţi inactivi) prin urină (80—85%) şi scaun (9%). Efectele nedorite, rare (1,1%), constau în erupţii urticariene, greaţă, vomă congestia feţei după ingestie de alcool, excepţional purpură trombopenică sau leucopenie. Se administrează oral, 0,5—3 g/zi, în 2—3 prize (înainte de mese). Doza se ajustează astfel încît glicemia să fie menţinută în jurul a 150 mg/100 ml sînge.

Gliciclamida (*glycyclamidum, cicloral*$^{+}$) are proprietăţi asemănătoare tolbutamidei, dar acţiunea este de mai scurtă durată.

Glibenclamida (*glyburide, daonil*) este o sulfamidă antidiabetică foarte activă. Se absoarbe din intestin în proporţie de 45%, realizează concentraţia sanguină maximă la 2—4 ore după administrare, cu un timp de înjumătăţire de 4,8 ore, se fixează în proporţie de 97% de proteinele plasmatice, este metabolizată şi inactivată în parte în ficat, se elimină prin scaun (68—72%) şi prin urină (21—23%). Frecvenţa efectelor nedorite este mică — circa 1,6%. Au fost semnalate tulburări digestive şi erupţii cutanate. Reacţiile hipoglicemice sînt mai frecvente decît pentru tolbutamidă. Dozele recomandate sînt de 5—15 mg/zi, în două prize (cu 1—2 ore înainte de mese); tratamentul se începe cu doze mici pentru a evita hipoglicemia.

Glipizida, glibornurida şi **gliclazida** au proprietăţi asemănătoare glibenclamidei. Glipizida are acţiune ceva mai rapidă (concentraţia sanguină este maximă la $^1/_2$—2 ore de la administrare) şi se elimină prin urină. Dozele utile sînt de 5—15 mg/zi pentru glipizidă, 25—75 mg/zi pentru glibornuridă şi 80—200 mg/zi pentru gliclazidă.

Clorpropamida (*chlorpropamide, diabinese*) are efect prelungit, ceea ce permite administrarea unei singure doze pe zi. Scăderea glicemiei apare după 3—6 ore, este maximă după 10 ore şi se menţine 24—36 ore, corespunzător unui timp de înjumătăţire de 36 ore. Nivelul sanguin creşte treptat în primele 5 zile de tratament, apoi se stabilizează. Efectele nedorite, mai frecvente pentru dozele terapeutice mari, constau, în afara reacţiilor hipoglicemice, în anorexie, greaţă, vomă, erupţii urticariene, intoleranţă la alcool, rareori leucopenie sau icter colestatic. Se administrează oral, 125—500 mg/zi, într-o singură priză, dimineaţa.

b) **Biguanidele antidiabetice** sînt alte antidiabetice de sinteză active pe cale orală.

Administrate la omul normal, în doze obişnuite, nu scad glicemia, dar ameliorează toleranţa la glucoza *per os* şi toleranţa la insulină-glucoză. La diabetici scad evident glicemia, dar numai în prezenţa insulinei. La diabeticul obez normalizează răspunsul insulinic exagerat la încărcarea cu glucoză, corectează hiperlipemia, scad apetitul şi favorizează pierderea în greutate. Opiniile privind influenţarea bolii vascu-

lare diabetice nu sînt unitare; în ultimul timp a fost semnalată o creştere uşoară a mortalităţii prin accidente cardiovasculare la diabeticii sub tratament biguanidic.

Mecanismul de acţiune nu este precizat. Dozele terapeutice scad absorbţia intestinală a glucozei, cresc turnoverul glucozei prin favorizarea glicolizei anaerobe, reduc gluconeogeneza.

Biguanidele antidiabetice pot provoca cetonurie şi creşterea cantităţii de acid lactic şi acid piruvic în sînge. Uneori se produce o acidoză metabolică severă, care impune reducerea dozelor sau oprirea tratamentului, injectarea de insulină şi administrarea de bicarbonat de sodiu. Insuficienţa hepatică, insuficienţa renală, stările hipoxice, consumul de băuturi alcoolice, favorizează acest accident.

Ca reacţii adverse s-au semnalat mai ales *tulburări digestive:* anorexie, greaţă, vomă, diaree, gust metalic sau amar. Aceste fenomene, relativ frecvente, sînt rare în cazul preparatelor retardate.

Biguanidele sînt indicate în diabetul uşor sau moderat al adultului (apărut la peste 40 de ani), fiind *de ales la diabeticii obezi.* Se administrează singure sau în asociaţie cu sulfamidele antidiabetice. Pot fi utile şi în anumite cazuri de diabet insulino-dependent cu tendinţă la cetoză, unde permit uneori scăderea dozei de insulină.

Biguanidele nu trebuie folosite ca medicaţie unică în diabetul sever al adultului şi în diabetul juvenil, ca şi în toate situaţiile care solicită cantităţi crescute de insulină sau agravează boala. Stările de acidoză şi stările hipoxice reprezintă contraindicaţii. Insuficienţa renală şi insuficienţa hepatică impun precauţii. Nu se administrează în timpul sarcinii.

Fenformina (*phenformin, DBI*) are acţiune de scurtă durată — se menţine 4—6 ore —, corespunzător unui timp de înjumătăţire de circa 8 ore; se absoarbe bine din intestin şi se elimină prin urină, în majoritate neschimbată, în 24 ore. Preparatele retard fac posibilă folosirea a două doze/zi. Se administrează oral, la mese, doza iniţială de 50 mg/zi putînd fi crescută la 100, chiar 150 mg (pentru dozele mari, efectele nedorite sînt mai frecvente).

Metformina (*metformin, glucophage, meguan*$^{+}$) are proprietăţi asemănătoare fenforminei. Dozele recomandate sînt de 1—3 g/zi.

Buformina (*buformin, silubin*) este mai bine suportată digestiv, mai ales cînd sînt folosite forme retardate. Doza zilnică este de 200—300 mg (se începe cu doze mici).

26.1.3. GLUCAGONUL ŞI DIAZOXIDUL

Glucagonul, un hormon polipeptidic secretat de celulele alfa-insulare, are *efect hiperglicemiant,* datorit predominant creşterii glicogenolizei. Injectat la bolnavii cu comă insulinică, creşte valoarea glicemiei, efec-

Scanned with OKEN Scanner

tul menținîndu-se 1—1½ ore. Eficacitatea este mică sau nulă dacă se administrează tîrziu — după 45 minute de la debutul comei — deoarece în acest caz glicogenul hepatic este epuizat; de asemenea este ineficace la bolnavii cu insuficiență hepatică severă.

Glucagonul se injectează subcutanat, intramuscular sau intravenos, doza utilă fiind de 0,5—1 mg; la nevoie se repetă la fiecare 20 minute. După trezirea din comă trebuie administrată glucoză, pentru a preveni recăderea. Dacă bolnavul nu răspunde la glucagon în circa 20 minute, este necesară injectarea intravenoasă de glucoză.

Alte indicații ale glucagonului sînt ca test diagnostic în insulinom și în boala Gierke. Acțiunea inotrop pozitivă este utilă în unele forme de insuficiență circulatorie acută.

Ca efecte nedorite sînt frecvente greața și voma. Reacțiile alergice sînt relativ rare. În feocromocitom glucagonul poate provoca hipertensiune marcată.

Diazoxidul, un compus de sinteză cu structură tiazidică (înrudit cu clorotiazida), *crește glicemia* prin inhibarea secreției pancreatice de insulină și prin alte acțiuni metabolice complexe. Administrat oral, 5 mg/kg și zi la început, apoi după nevoie, este util în tratamentul hipoglicemiei idiopatice severe a copilului mic și al stărilor hipoglicemice grave, prin cancer de pancreas sau insulinom (care nu pot fi tratate altfel). Injectat intravenos, este indicat pentru acțiunea vasodilatatoare marcată în urgențele hipertensive.

Diazoxidul provoacă frecvent reacții adverse: deprimare centrală și somnolență, anorexie, greață, vomă, edeme, hipotensiune posturală, aritmii, hiperglicemie trecătoare (uneori cu cetoacidoză), hiperuricemie, erupții cutanate, leucopenie, trombocitopenie (mai ales cînd tratamentul este prelungit). La copiii care au primit timp îndelungat medicamentul, poate apare hipertricoză; de asemenea dezvoltarea psihosomatică poate fi întîrziată.

26.2. HORMONII TIROIDIENI, MEDICAȚIA ANTITIROIDIANĂ

26.2.1. HORMONII TIROIDIENI

Tiroxina și triiodotironina sînt aminoacizi iodați care stimulează și reglează procesele oxidative celulare. Ele măresc metabolismul bazal — efect calorigen — favorizează creșterea și dezvoltarea copiilor, inhibă secreția de tireostimulină hipofizară, scad colesterolemia și acționează sinergic cu catecholaminele.

Preparatele folosite ca medicamente au efect slab la normotiroidieni, dar evident la bolnavii cu insuficiență tiroidiană. În mixedem, hormonii

Scanned with OKEN Scanner

cresc consuml de oxigen, ameliorează metabolismul glucidic, măresc diureza, îndepărtează substanţa mucinoidă care infiltrează ţesuturile; bolnavul pierde în greutate, devine vioi, aspectul pielii şi părului se normalizează, creşte frecvenţa cardiacă şi diminuează volumul inimii. La copiii cretini este asigurată dezvoltarea fizică şi mintală normală (cu condiţia ca tratamentul să fie precoce). Medicaţia are caracter substitutiv şi trebuie continuată toată viaţa. În guşa simplă, preparatele tiroidiene pot reduce cu timpul volumul glandei, datorită inhibării secreţiei de tireostimulină.

Mecanismul molecular de acţiune a hormonilor tiroidieni nu a fost lămurit. Dozele fiziologice influenţează iniţial sinteza de ARN şi proteine mitocondriale, creşterea proceselor oxidative fiind tardivă şi posibil secundară. Cantitatea de AMP ciclic intracelular se măreşte ca urmare a inhibării fosfodiesterazei, enzimă responsabilă de degradarea adenilatului ciclic; aceasta explică probabil atît unele efecte metabolice cît şi acţiunea „permisivă" a hormonilor tiroidieni faţă de catecholamine (care produc acumulare de AMP ciclic prin favorizarea sintezei acestuia).

Supradozarea provoacă hiperexcitabilitate, insomnie, tremor, palpitaţii, pierdere în greutate, slăbiciune musculară, sudoraţie, congestia pielii. Folosirea hormonilor la cardiaci este riscantă, deoarece creşte efortul inimii, se măreşte consumul de oxigen şi este favorizat automatismul miocardic. Forţarea dozei la mixedematoşii cu complicaţii cardiace poate fi cauza de accidente mortale. În mixedemul prin hipopituitarism, pentru a evita declanşarea crizei addisoniene, este obligatorie asocierea cu corticosteroizi.

Hormonii tiroidieni administraţi oral se absorb bine şi se distribuie în tot organismul. Sînt deiodaţi sau dezaminaţi, formînd derivaţi acetici sau propionici parţial activi, sînt conjugaţi la nivelul ficatului şi eliminaţi mai ales prin bilă.

Tiroida$^+$, pulbere uscată, este un preparat brut, standardizat după conţinutul în iod sau după activitatea biologică. În general, 60 mg tiroidă echivalează cu 0,1 mg levotiroxină. Doza substitutivă la adult este de 60—180 mg/zi. La copiii hipotiroidieni se folosesc 45—60 mg/zi pentru primii $1^1/_2$ ani, 60—120 mg pentru $1^1/_2$—3 ani şi 120—180 mg pentru vîrstele mai mari. Tratamentul se începe cu doze mici, dozele crescînd apoi treptat (la intervale de 2 săptămîni), pînă la realizarea efectului dorit, sau pînă la apariţia fenomenelor toxice. Efectul apare după 1—2 zile, este maxim la 7—10 zile de la începerea administrării şi se menţine cîteva săptămîni după oprirea medicaţiei. În general se apreciază că preparatele de tiroidă sînt mai puţin avantajoase terapeutic decît hormonii puri.

Levotiroxina sodică (*levothyroxin-natrium*) are faţă de tiroidă avantajele *activităţii biologice constante*. În cazul administrării orale efectul

Scanned with OKEN Scanner

începe după 12—14 ore, este maxim după aproximativ 9 zile de tratament şi se menţine 2—3 săptămîni de la oprirea tratamentului. După injectarea intravenoasă efectul apare în 6 ore şi este deplin în 24 ore.

Levotiroxina se absoarbe repede din intestin şi se leagă în proporţie mare de o alfa-globulină plasmatică; timpul de înjumătăţire biologic (măsurat cu hormonul marcat, la eutiroidieni) este de 6, 5 zile.

Doza obişnuită de întreţinere, ca medicaţie de substituţie la hipotiroidieni, este de 0,2—0,4 mg/zi, oral (se începe cu 0,05 mg şi se creşte cu 0,05 mg la fiecare 2 săptămîni). În coma mixedematoasă se injectează intravenos 0,2—0,4 mg, eventual după o zi încă 0,1—0,2 mg, după care se continuă cu administrarea orală.

Liotironina sodică (*liothyronin-natrium, tiroton*$^{+}$), l-triiodotironina, are *efect mai rapid şi de durată mai scurtă* — apare la cîteva ore de la administrarea orală şi este deplin în 2—3 zile. Se leagă puţin de proteinele plasmatice (valorile iodului legat de proteine se menţin mici sub tratamentul cu acest hormon). Timpul mediu de înjumătăţire este de $2^1/_2$ zile.

Liotironina este avantajoasă atunci cînd se urmăreşte un efect prompt. În coma mixedematoasă se injectează intravenos. În hipotiroidism se administrează oral, doza obişnuită fiind de 50—100 mcg zilnic. În condiţii clinice 20 mcg liotironină echivalează cu 0,1 mg levotiroxină. Deoarece realizează repede concentraţii sanguine mari, liotironina este îndeosebi periculoasă la bătrîni, cardiaci şi coronarieni.

Asociaţiile levotiroxină-liotironină (în proporţie de 4/1) nu prezintă avantaje faţă de levotiroxină ca medicaţie unică.

26.2.2. ANTITIROIDIENELE

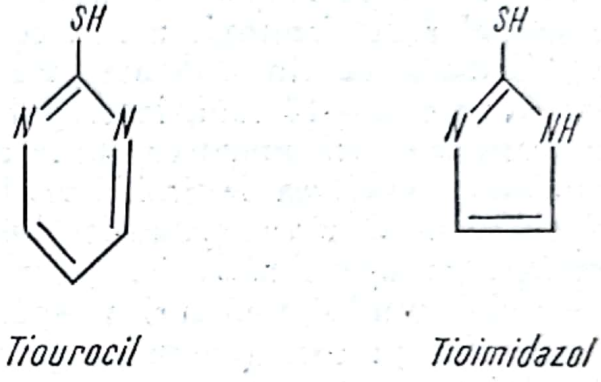
Hiperfuncţia tiroidiană poate fi combătută prin medicamente care interferă procesul de formare a hormonilor tiroidieni — tioamide, perclorat de potasiu, ioduri — sau prin iradierea selectivă a glandei cu ajutorul radioiodului.

a) **Tiomidele antitiroidiene** sînt derivaţi ciclizaţi ai tiourei, obţinuţi prin sinteză. Au *efect antitiroidian* şi, în oarecare măsură, *efect guşogen*. Deprimarea funcţiei tiroidei se datoreşte probabil blocării oxidării enzimatice a iodului ionic în iod elementar (necesar sintezei iodotirozinelor) şi inhibării procesului de cuplare a iodotirozinelor, cu împiedicarea consecutivă a formării hormonilor tiroidieni. Efectul guşogen este secundar diminuării cantităţii de hormoni în sînge, cu stimularea consecutivă a secreţiei de tirotropină hipofizară.

Tioamidele administrate la eutiroidieni au acţiune antitiroidiană slabă, şi pot provoca mărirea glandei.

Scanned with OKEN Scanner

La bolnavii cu Basedow efectul terapeutic apare după o perioadă de latență variabilă — obișnuit 1—3 săptămîni, dar în unele cazuri chiar cîteva luni. Latența depinde de posologie, care determină gradul de blocaj al sintezei hormonale, și de factori individuali, respectiv de cantitatea de hormoni preformați disponibili; latența este prelungită îndeosebi la cei care au primit în prealabil medicație iodată (au un depozit mare de iod în tiroidă). Tioamidele determină atenuarea fenomenelor de hiperexcitație nervoasă, a tremorului și termofobiei, bolnavii cîștigă în greutate, metabolismul bazal se normalizează, dispare tahicardia, se alungește reflexograma ahiliană, scade cantitatea de iod hormonal în sînge. În general, pentru realizarea efectului deplin sînt necesare 6—8 săptămîni de tratament. Asocierea blocantelor beta-adrenergice grăbește deseori dispariția tahicardiei și a tulburărilor vasomotorii la cîteva zile.



Tiouracil *Tioimidazol*

Fig. 57. Nucleii de bază ai tioamidelor antitiroidiene.

Sub influența tioamidelor gușa suferă, de cele mai multe ori, o hiperplazie moderată, cu hipervascularizare. Puseul gușogen, care apare mai ales în primele săptămîni de tratament la basedowieni, este obișnuit ne-

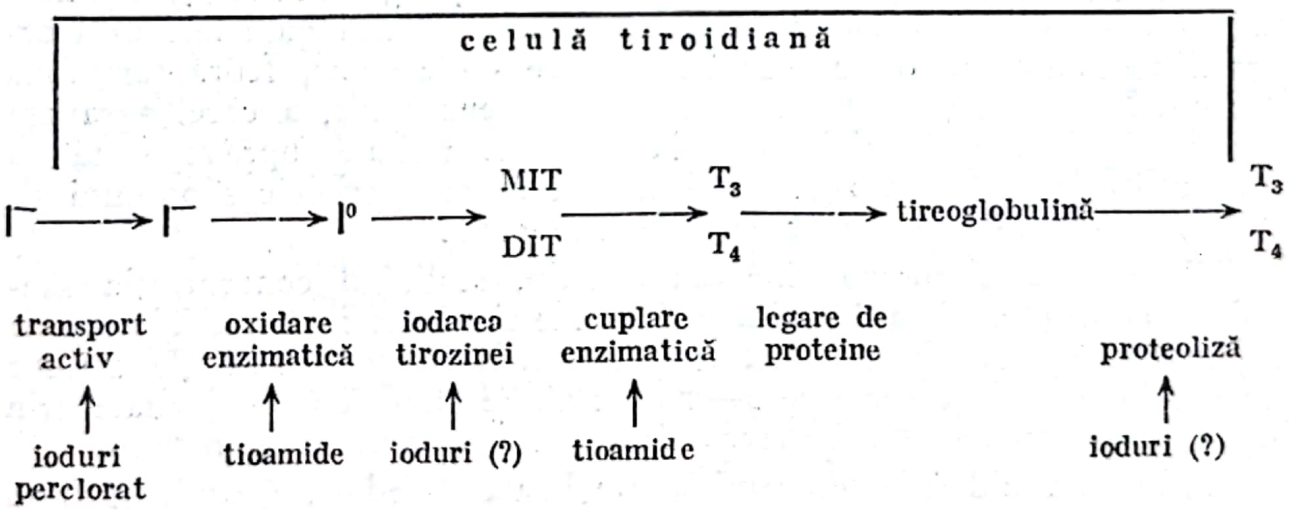


Fig. 58. Mecanismul probabil al acțiunii antitiroidienelor.

semnificativ clinic; excepție fac cazurile de localizare intratoracică a gușii, cînd pot apare fenomene de obstrucție traheală. În continuare, gușa are tendință la ramolire și, în cele din urmă, volumul se reduce (ceea ce reprezintă un criteriu de vindecare).

Scanned with OKEN Scanner

Exoftalmia şi edemul palpebral (dependente de tireotropină) se pot agrava sub tratamentul cu antitiroidiene de sinteză. Asocierea de mici cantităţi de hormoni tiroidieni poate combate aceste efect secundar nedorit.

Pentru tratamentul bolii Basedow tioamidele se administrează timp de 6—8 săptămîni în doze de atac, în vederea controlării cît mai rapide a semnelor de tireotoxicoză. În continuare, doza se scade progresiv pînă la 1/3 din doza zilnică de atac, tratamentul de întreţinere continuînd fără întrerupere 12—18 luni, în scopul menţinerii stării de eutiroidie. O altă modalitate de tratament constă în administrarea de doze mari timp îndelungat, cu asocierea de tiroidă sau hormoni tiroidieni pentru a evita hipotiroidismul. Oprirea medicaţiei după un an de tratament este urmată de recăderi la aproximativ 50% din bolnavi, care necesită reluarea tratamentului sau alte măsuri terapeutice. În majoritatea cazurilor recăderile sînt precoce (în cursul primului an), dar pot fi şi foarte tîrzii (pînă la 16 ani).

Tioamidele pot provoca *hipotiroidie* definitivă, dar mai rar decît radioiodul sau tiroidectomia. Ajustarea corectă a dozelor micşorează acest risc. Totuşi, pe planul testelor biologice, funcţia tiroidei se dovedeşte necorespunzătoare la un procent mare de bolnavi vindecaţi clinic (probabil datorită şi evoluţiei lente spontane a leziunilor din boala Basedow spre o insuficienţă tiroidiană). Administrate la sfîrşitul sarcinii şi în timpul alăptării, antitiroidienele de sinteză pot provoca fenomene de hipotiroidie la copil.

Ca reacţii adverse, s-au semnalat relativ frecvent (pînă la 10%) tulburări digestive — greaţă vomă, excepţional hepatită toxică cu icter. O frecvenţă asemănătoare o au reacţiile alergice — eriteme, febră, artralgii, mialgii. În circa 3% din cazuri se produce leucopenie, a cărei agravare impune oprirea medicaţiei (formula sanguină trebuie supravegheată cu grijă). Rareori (0,1—0,5%) survine, mai ales în primele săptămîni de tratament, agranulocitoza, care poate fi mortală.

Tioamidele se absorb bine din intestin, realizînd concentraţia sanguină maximă în circa 30 mintue. Sînt metabolizate în ficat. Timpul de înjumătăţire este relativ scurt, ceea ce determină o durată de acţiune de 4—8 ore — sînt necesare 3—4 doze/zi. Se elimină în majoritate prin urină, în decurs de 48 ore. Trec prin bariera placentară şi în lapte.

Principala indicaţie terapeutică este boala Basedow, tioamidele fiind de ales în formele uşoare sau moderate, la bolnavi sub 40 de ani, în absenţa guşii voluminoase sau a tulburărilor cardiace grave, ca şi în toate situaţiile în care nu este posibilă administrarea radioiodului sau tiroidectomia. Trebuie încercate întotdeauna la copii înaintea unei eventuale intervenţii chirurgicale. De asemenea se administrează în hipertiroidie la femeia însărcinată, dar se recomandă în doze mici, eventual în asociaţie

Scanned with OKEN Scanner

cu hormoni tiroidieni, medicaţia oprindu-se la cîteva săptămîni înainte de naştere; nu se folosesc în timpul alăptării.

Înaintea tiroidectomiei se recomandă o cură de 3—4 săptămîni cu tioamide în doze mari, în vederea obţinerii unei stări de eutiroidie (pentru a evita criza tireotoxică şi exoftalmia malignă postoperatorie. La sfîrşit se asociază cu ioduri (pentru combaterea hiperplaziei glandulare), întrerupînd tratamentul cu o săptămînă înainte de intervenţie. Antitiroidienele de sinteză se utilizează şi ca medicaţie adjuvantă a radioiodoterapiei, prevenind puseurile de tireotoxicoză şi permiţînd folosirea de doze mai mici de iod radioactiv, cu micşorarea riscului hipotiroidiei secundare.

Metiltiouracilul+ (*methylthiouracil*) provoacă efecte nedorite cu o frecvenţă relativ mare, fapt pentru care trebuie folosite sub supraveghere medicală strictă. Se administrează oral, la început 300—600 mg/zi, pînă la realizarea stării de eutiroidie, apoi 50—300 mg/zi.

Propiltiouracilul (*propylthiouracil*) are proprietăţi asemănătoare, dar deprimă mai puţin hematopoieza. Se foloseşte în aceleaşi doze.

Carbimazolul (*carbimazole*), un derivat tioimidazolic, este mai puţin toxic — incidenţa discraziilor sanguine este mai mică. Se administrează în doză de atac de 30—50 mg/zi şi în doze de întreţinere de 5—20 mg/zi.

b) **Percloratul de potasiu** acţionează prin anionul perclorat, inhibînd captarea iodului de către tiroidă (probabil prin competiţie pentru un mecanism transportor specific). Este un antitiroidian cu acţiune slabă şi lentă. Poate provoca greaţă, vomă, rareori agranulocitoză şi anemie aplastică. Se administrează oral, doza de atac fiind de 800 mg/zi, iar cea de întreţinere de 200—400 mg/zi. Folosirea este rezervată bolnavilor care nu suportă tioamidele.

c) **Iodurile** au efecte diferite asupra tiroidei, în funcţie de doză şi de starea funcţională a glandei.

Cantităţile mici de iod sînt indispensabile pentru sinteza hormonilor tiroidieni. Administrate sub formă de comprimate de *iodură de potasiu*, sau ca *sare iodată*, iodurile corectează fenomenele carenţiale, realizînd *profilaxia guşii endemice*.

Dozele mari *inhibă funcţia tiroidei*. Tratamentul îndelungat la eutiroidieni provoacă hipotiroidism şi gușă. La hipertiroidieni iodurile ameliorează simptomatologia şi reduc volumul şi vascularizaţia tiroidei. Efectul este maxim după aproximativ 10 zile, dar nu se menţine decît 2—3 săptămîni, apoi simptomele revin sub tratament.

Excesul de ioduri deprimă atît formarea cît şi eliberarea hormonilor tiroidieni. Se presupune că acţiunea antitiroidiană se datoreşte inhibării acumulării de iod în tiroidă, a procesului de iodare a tirozinei şi de desfacere a tireoglobulinei.

Anumiţi bolnavi cu idiosincrazie la ioduri prezintă catar oculonazal (cu aspect de răceală comună), erupţii acneiforme, greaţă şi vomă. Aceste

Scanned with OKEN Scanner

fenomene pot dispare după cîteva zile de tratament, dar uneori îmbracă aspecte grave, care impun oprirea medicației. În cazul utilizării iodului pe scară largă, pentru combaterea carenței și profilaxia gușii, a fost semnalată o creștere a frecvenței tireotoxicozei.

Folosite ca antitiroidiene, iodurile se administrează sub formă de *soluție Lugol* (iod 5 g și iodură de potasiu 10 g în 100 ml soluție apoasă), cîte 0,3 ml de 3 ori/zi (mai mult — 1 ml de 3 ori/zi — în cazurile severe), sau ca *iodură de potasiu*, cîte 60 mg de 3 ori/zi, după mese. Sînt indicate ca pregătire pentru tiroidectomia subtotală; se recomandă inițial un compus tioamidic, care să normalizeze funcția tiroidei, urmat timp de 10 zile de iodură, care reduce vascularizația glandei, ușurînd intervenția. Iodurile se folosesc, de asemenea, pentru combaterea crizei tireotoxice (în asociație cu tioamide).

d) **Radioiodul I^{131}, cu o perioadă de înjumătățire de 8 zile, administrat oral în doze foarte mici, se acumulează în tiroidă unde emite radiații β și γ.**

Radiațiile β, puțin penetrabile, realizează *iradierea locală* utilă *în hipertiroidism* și unele forme de *cancer tiroidian*. La hipertiroidieni ameliorarea simptomatologiei începe după 2—3 săptămîni și este deplină după 3—12 luni, corespunzător distrugerii țesutului hiperfuncțional. În cancer, rezultatele sînt bune atunci cînd țesutul neoplazic este capabil să capteze iodul (sensibilitatea poate fi crescută prin antitiroidiene tioamidice, care stimulează secreția de tireotropină, mărind radiocaptarea).

Radiațiile γ, cu putere de pătrundere mare, servesc drept *trasor*, fiind utile *diagnostic;* ele permit aprecierea iodocaptării tiroidiene (se măsoară radiația glandei, eventual a urinii și sîngelui).

Folosirea radioiodului prezintă *riscuri*. Incidența hipotiroidismului este de cca. 30%, hipofuncția manifestîndu-se uneori abia după cîțiva ani de la tratament și fiind ireversibilă (este necesară administrarea de preparate tiroidiene). Frecvența cancerului tiroidian și a leucemiilor este crescută, iar posibilitatea efectelor mutagene nu este exclusă.

Radioiodul se administrează oral, în doză unică de 4—5 mc, fiind indicat la hipertiroidienii în vîrstă de peste 40 de ani, ca și la bolnavii cu recăderi după tiroidectomie. În cancerul tiroidian sînt necesare doze mari, repetate.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BACON G. E., PARKHURST R. D. — Metabolic considerations in the treatement of juvenile diabets mellitus, *Med. Clin. N. Amer.*, 1969, *53*, 6, 1367; BERGER W. — Vues actuelles sur le mécanisme d'action des biguanides, *Med. Hyg.*, 1969, 885, 1034; BOND V. P. (moderator) — Symposium of insulin, *Am. J. Med.*, 1966, *40*, 561; COVANOV D., VASILESCU V. — Biguanidele în terapia orală a diabetului, *Med. Internă*, 1965, 4, 445; * * * — Editorial — Iodide-induced thyrotoxicosis, *Lancet*, 1972,

Scanned with OKEN Scanner

v. 2, p. 1072; * * * — Editorial — Radioiodine treatment of thyrotoxicosis, *Lancet*, 1972, *1*, 23; EOVENYI J. — Mécanisme d'action des biguanides et leur place dans la thérapeutique moderne du diabète, *Therapia Hungarica*, 1971, *19*, 51; GLIGORE V., LUCACIU D. — Terapia actuală a diabetului zaharat, *Viața med.*, 1965, 9, 621; GRABER A. L., PORTE D., WILLIAMS R. H. — Clinical use of diazoxide, *Diabetes*, 1966, *15*, 143; HARRIS E. L. — Adverse reactions to oral antidiabetic agents, *Brit. Med. J.*, 1971, *3*, 29; HAZARD J., PERLEMUTER L., BERNHEIM R., ESKENAZI F., KESTENBAUM S. — La seconde génération des sulfonylurées, *Med. Hyg.*, 1973, 1077, 1683; KONES R. J., PHILLIPI J. H. — Glucagon, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1971, *12*, 427; LEVINE R. — Wirkungmechanismen der Hormone, Med. Prisma, 1967, nr. 7; LAROCHE CL., REMY J. M., LETELLIER PH. — Bilan de 30 années d'utilisation des antithyroïdiens de synthese, *Thérapie*, 1974, *29*, 5, 659; LUBETZKI J. — Indications actuelles des hypoglicémiants actifs par voie orale, *Med. Interne*, 1971, *6*, 275; MALOOF F., SOODAK M. — Intermediary metabolism of thyroid tissue and the actions of drugs, *Pharmacol. Rev.*, 1963, *15*, 43; MARBLE A. — Glibenclamide, *Drugs*, 1971, *1*, 2, p. 109; MILCU ŞT. M. — Terapeutica bolilor endocrine, Ed. Acad. R.S.R., 1963; MILCU ŞT. M, PITIŞ M. — Endocrinologie clinică, Ed. didact. şi pedag., Buc., 1975; MINCU I. — Boli de metabolism şi de nutriţie. Ed. didactică Buc., 1962; POPESCU E. A., MLADINESCU B. — Biguanidele — un nou tip de medicaţie antidiabetică, *Viața med.*, 1965, 19, 1335; SELENKOV H. A., COLLACO F. M. — Clinical pharmacology of antithyroid compounds, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1961, *2*, 19; * * * — Univ. Group Diabetes Program — Effects of hypoglycaemic agents on vascular complications of diabetes, *J. Amer. Med. Ass.*, 1971, *218*, 1400; UTIGER R. D. — The diverse effects of iodine on thyroid function. *New Engl. J. Med.*, 1972, *287*, 523; WAYNE E. J., KOUTRAS D. A., ALEXANDER W. D. — Clinical aspects of iodine metabolism, Blackwell, Oxford, 1964.

27. CORTIZONII, ACTH-ul, MINERALCORTICOIZII, INHIBITORII SINTEZEI DE CORTICOIZI

27.1. CORTIZONII

Cortizonii sau *glucocorticoizii* sînt hormoni corticosuprarenali sau analogi de sinteză, cu efect antiinflamator marcat şi acţiuni importante asupra metabolismului glucoproteic.

Cortizonii *inhibă procesele inflamatorii* exsudative, necrotice sau proliferative, indiferent de stimulul provocator. Ei se acumulează în ţesutul

Scanned with OKEN Scanner

inflamat, stabilizează capilarele şi le împiedică permeabilizarea prin histamină şi kinine, diminuează formarea edemului local şi menţin răspunsul vaselor la catecholamine. Mobilitatea granulocitelor este micşorată (probabil ca urmare a diminuării proceselor metabolice generatoare de energie), procesul de migrare a macrofagelor şi limfocitelor spre focarul inflamator este mult întîrziat, sînt inhibate marginţia, aderarea de endoteliu, diapedeza prin peretele capilar şi fagocitoza. Capacitatea de digestie a deşeurilor inflamatorii de către granulocite scade, ca urmare a stabilizării de către cortizoni a membranelor lizozomiale, care nu se mai rup şi nu mai eliberează enzime litice intracelular (glucocorticosteroizii compactează şi stabilizează lanţurile fosfolipidice din constituţia membranelor). Împiedicarea revărsării enzimelor lizozomiale evită leziunile care pot fi provocate de acestea, formarea sau eliberarea de substanţe inflamatorii şi chimiotactile, ca şi permeabilizarea capilarelor. În fazele tîrzii ale inflamaţiei, procesul de regenerare este întîrziat — fibroblaştii sînt în număr mic şi funcţionează necorespunzător, formarea colagenului este tulburată, sulfatarea mucopolizaharidelor este blocată.

Glucocorticoizii au *proprietăţi antialergice marcate*, datorită unei acţiuni de tip imunodepresiv, dar mai ales interferării unor fenomene finale, de ordin farmacologic, la nivelul efecţiei alergice. Hormonii pot inhiba reacţii de tip anafilactic, reacţii prin complexe imunologice solubile, ca şi reacţii de tip întîrziat (reacţia la tuberculină, rejetul grefelor, testele de hipersensibilitate întîrziată *in vitro*). La efectele antialergice contribuie deprimarea influxului şi fagocitozei macrofagice (respectiv deprimarea prelucrării antigenului şi a unor procese litice), acţiunea limfolitică, inhibarea secreţiei de limfotoxine, împiedicarea eliberării sau formării de mediatori chimici ai unor reacţii alergice şi antagonizarea acţiunilor periferice ale acestora.

Procesul imunogenetic, în componenta sa celulară şi umorală, este inhibat numai de dozele mari de cortizoni (40—80 mg prednison/zi). Hormonii sînt capabili să distrugă limfocitele — provoacă modificări importante ale metabolismului acestor celule (modificarea echilibrului AMP_c—GMP_c în favoarea primului, micşorarea captării glucozei şi aminoacizilor, diminuarea oxidărilor microzomiale, inhibarea ARN-polimerazei dependente de ADN, cu blocarea consecutivă a sintezei de ARN), urmate de micşorarea şi dezintegrarea nucleului, odată cu revărsarea citoplasmei. Sînt mai vulnerabile limfocitele din zona corticală a timusului, foliculii germinativi din ganglionii limfatici şi splină, limfocitele circulante. Limfocitele sensibilizate sînt rezistente, ceea ce face ca eficacitatea imunodepresivă a cortizonilor să fie slabă sau nulă, cînd sînt administraţi după stimulul antigenic. Omul (alături de maimuţă şi cobai) este relativ rezistent la acţiunea limfolitică. Cortizonii provoacă o limfopenie trecătoare; la copii, dozele mari micşorează umbra timică, dar revenirea este

Scanned with OKEN Scanner

rapidă după oprirea medicației. În cazul grefelor, cortizonii acționează probabil mai ales prin inhibarea eliberării de substanțe citotoxice (limfokinine) de către limfocitele sensibilizate; aceasta împiedică distrugerea celulelor grefate, respectiv criza acută de rejet (care survine în prima lună). Totuși numărul celulelor memorie cu viață lungă, corticorezistente, crește, fapt pentru care oprirea medicației (la bolnavii care au primit numai cortizoni) poate determina fenomene de rebound, prin creșterea reacțiilor citotoxice. Cortizonii sînt capabili să deprime producerea de anticorpi, probabil ca o consecință a distrugerii limfocitelor și a favorizării catabolismului proteic. Această acțiune este slabă la om și apare numai la dozele mari.

Glucocorticoizii au acțiune inhibitoare marcată la nivelul componentei farmacologice, chimice, a reacțiilor alergice. Ei scad rezerva tisulară de histamină, întîrziind resinteza acestei amine biologice (prin inhibarea histidindecarboxilazei) și favorizîndu-i inactivarea de către histaminază. Efecția alergică de tip inflamator este puternic deprimată, ca urmare a acțiunii antiinflamatorii nespecifice a hormonilor. De asemenea cortizonii intervin ca modulatori în răspunsul musculaturii netede la mediatorii chimici ai reacțiilor alergice — de ex. micșorează răspunsul bronhoconstrictor al acetilcolină și potențează sau refac efectul bronhodilatator al izoprenalinei la astmatici (posibil prin creșterea activității adenilciclazei).

Efectele antiinflamator, antialergic și de deprimare a reacțiilor mezenchimale sînt larg utilizate terapeutic. Cortizonii nu vindecă ci modifică reacțiile la agentul cauzal, evitînd sau întîrziind leziunile biochimice, prevenind complicațiile fibrotice. Eficacitatea, deși uneori spectaculoasă, are caracter simptomatic, paliativ. Tratamentul se face cu doze mari, care depășesc valorile secreției fiziologice; uneori este necesară administrarea îndelungată de doze de întreținere. Glucocorticoizii pot fi utili în reumatismul poliarticular acut, poliartrita reumatoidă, accesul de gută, lupusul eritematos diseminat, dermatomiozită, poliarterita nodoasă, astmul bronșic, alergii grave diverse (șoc anafilactic, edem de glotă etc.), ileite, colita ulceroasă, hepatită, anemia hemolitică căpătată, anemia aplastică, purpura trombopenică idiopatică, unele afecțiuni inflamatorii sau alergice ale ochiului, diferite boli de piele (dermatoze inflamatorii, alergice, pruriginoase, ca și pentru menținerea grefelor și transplantelor (în asociație cu medicația citotoxică).

În poliartrita reumatoidă cortizonii reduc uneori spectaculos inflamația sinovială și ameliorează funcția articulațiilor, fără însă să controleze procesul patologic principal. Sînt indicați, pe cale generală, în cazurile grave, rebele la alte tratamente, în vederea ușurării simptomatice. Injecțiile intraarticulare sînt recomandate atunci cînd un număr

Scanned with OKEN Scanner

mic de articulații sînt inflamate persistent; beneficiul simptomatic este mare, dar în perspectivă degenerescența cartilajelor poate fi accelerată. Nefrita lupică și lupusul nervos central beneficiază de dozele mari de cortizoni. Rezultate pozitive se obțin și în artrita, pleurita și pericardita lupică. Dintre bolile hepatice, medicația cortizonică este indicată în necroza hepatică subacută, hepatita cronică activă și în formele severe de hepatită acută alcoolică.

În diferite boli canceroase din grupa leucemie-limfom, cortizonii acționează prin liza țesutului limfatic și ca mijloc nespecific de susținere a organismului. Sînt indicați în leucemia acută (în asociație, pentru inducerea remisiunii), în leucemia limfatică cronică, în formele diseminate de boală Hodgkin (în asociație). Pot contribui la ușurarea durerii în cancerul mamar și cancerul de prostată.

Datorită deprimării generale a reacțiilor mezenchimale, cortizonii *scad apărarea organismului la infecții.* Sînt înhibate răspunsul prin inflamație și răspunsul imunologic la agenții infecțioși, fagocitarea și digestia intracelulară a microorganismelor, sinteza interferonului, reacția febrilă (reactivitatea centrului termoregulator hipotalamic scade, este diminuată producerea endogenă de pirogeni). De asemenea vindecarea țesuturilor lezate, cicatrizarea, se fac cu întîrziere deoarece proliferarea tisulară, formarea substanței fundamentale și a fibrelor de colagen, sînt deficitare. În condiții clinice, sub tratament cortizonic crește frecvența și gravitatea unei serii de infecții: tuberculoză, stafilococii, listerioză, infecții cu germeni gram-negativ (mai ales Proteus și Pseudomonas), varicelă, herpes zoster, herpes simplex, vaccină, variolă, boală cu virus citomegalic, candidoză, criptococoză, aspergiloză, nocardioză, toxoplasmoză, pneumopatie cu pneumocystis, malarie, amebiază, strongiloidoză. Deși uneori utili, cortizonii trebuie folosiți cu prudență în stările infecțioase și, în măsura posibilului, sub protecție cu antibiotice sau chimioterapice specifice.

Medicația cortizonică este *avantajoasă în cazuri selecționate de infecții.* În unele infecții severse — febră tifoidă, bruceloză, tuberculoză miliară — cortizonii permit organismului să facă față situației de criză. Efectul antiinflamator este folositor în meningita, pericardita și peritonita tuberculoasă (exsudatul inflamator și tendința la fibroză sînt diminuate) sau în epiglotita acută cu *Haemophilus.* În infecțiile virotice este posibilă o ameliorare de început, dar mortalitatea și sechelele nu sînt obișnuit influențate. Rezultate bune au fost obținute în orhita urliană și în unele cazuri de pneumonie, pericardită și meningoencefalită virotice. Studii controlate nu au putut evidenția efecte favorabile în hepatita virotică acută (poate cu excepția formei fulminante), în crup, în bronșiolită și în oreionul necomplicat. Herpesul simplex

Scanned with OKEN Scanner

cutanat nu se ameliorează; în keratita herpetică, aplicarea locală de cortizoni este strict contraindicată (poate produce ulcerații corneene grave).

Glucocorticoizii sînt *eficace în șocul septic*, mai ales în cadrul infecțiilor cu germeni Gram-negativ, unde dozele mari, perfuzate intravenos, scad considerabil mortalitatea. Mecanismul acestui efect nu este precizat — este posibil să contribuie favorabil stabilizarea membranelor lizozomiale și celulare, protejarea endoteliului, a membranei capilare, a celulelor mușchilor netezi, față de acțiunea nocivă a endotoxinelor, ca și împiedicarea unor tulburări metabolice, care apar în șoc ca urmare a anoxiei; au fost descrise și acțiuni circulatorii favorabile (uneori contradictorii — de exemplu potențarea vasoconstricției catecolaminice și inhibiția alfa-adrenergică), dar intervenția acestora este puțin probabilă. Utilitatea în sindromul Waterhouse-Friedricksen este legată de substituirea deficitului de hidrocortizon endogen (care caracterizează această meningococemie cu șoc și hemoragie suprarenală). În șocul cardiogen și în șocul hemoragic, unde nivelul sanguin de hidrocortizon este crescut și suprarenalele răspund normal la corticotrofină, eficacitatea cortizonilor este îndoielnică.

Constantele hemogramei sînt influențate caracteristic de medicația cortizonică: scade numărul limfocitelor, eozinofilelor și bazofilelor, crește cel al neutrofilelor, cu hiperleucocitoză (care poate merge pînă la 20 000/mm^3), al trombocitelor și al hematiilor. Hiperleucocitoza pune uneori probleme dificile de diagnostic.

Cortizonii cresc secreția gastrică de acid clorhidric și favorizează stimularea acesteia prin histamină; secreția de mucus este diminuată ca urmare a scăderii numărului celulelor mucosecretorii. În condiții clinice a fost semnalată *apariția de ulcere*, mai ales atunci cînd se folosesc doze mari de cortizoni (peste 20 mg prednison/zi). Leziunea îmbracă de multe ori un aspect caracteristic, determinat de reacția mezenchimală slabă — ulcerul este moale, fără fenomene inflamatorii, cu tendință mică la fibroză. Studii retrospective nu au putut dovedi o frecvență mai mare a ulcerului la cei care primesc glucocorticoizi. Considerînd diminuarea capacității de apărare a mucoasei stomacului de către acești hormoni, este probabil hotărîtoare pentru apariția ulcerului supraadăugarea unor agenți agresivi, de felul cafelei, băuturilor alcoolice sau antiinflamatoriilor nesteroidiene (aspirină, fenilbutazonă, indometacină etc.); aceasta explică de ce ulcerul apare mai frecvent la bolnavii cu poliartrită reumatoidă, care abuzează de regulă de antiinflamatorii iritante și ulcerigene, decît la astmaticii sub cortizoni. Hormonii sînt contraindicați în boala ulceroasă, pe care o pot activa sau agrava. Alte complicații digestive, foarte rare, sînt perforațiile intestinale (favorizate de preexistența unor boli inflamatorii ale intestinului)

Scanned with OKEN Scanner

și pancreatita acută (datorită posibil creșterii vîscozității secreției pancreatice, cu stază obstrucție).

Glucocorticoizii *stimulează sistemul nervos central*, ceea ce explică în parte starea de bine pe care o descriu bolnavii, dar poate fi și cauză de reacții adverse, de obicei minore: insomnie, nervozitate, modificări de dispoziție. Uneori *pot fi declanșate stări psihotice* (psihoze afective, schizofrenie). Antecedentele psihotice, care favorizează accidentele de acest tip, reprezintă contraindicații. Au fost semnalate cîteva cazuri (la copii) de edem papilar, al cărui mecanism nu este cunoscut.

Cortizonii, aplicați, local la nivelul ochiului, pot crește presiunea intraoculară. Efectul, care se datorește creșterii rezistenței la scurgerea umoarei apoase (se umflă fibrele de colagen ale rețelii trabeculare, în unghiul de drenaj), se instalează după prima săptămînă de tratament și este reversibil la oprirea medicației. Riscul glaucomului este crescut la persoanele cu predispoziție genetică, la cei cu miopie mare și la diabetici. Administrarea sistemică prelungită de cortizoni provoacă cataractă subcapsulară posterioară. Fenomenul apare la circa 25% din persoanele care au primit prednison 15 mg/zi timp de un an, frecvența crescînd cu durata tratamentului. În aceste condiții este necesar examenul oftalmologic periodic și reducerea dozei la nevoie.

Cortizonii au acțiuni metabolice importante, acțiuni care contribuie probabil la efectele farmacologice dorite terapeutic, dar sînt în mod direct cauză de reacții adverse. Acțiunea principală constă în *favorizarea gluconeogenezei pe seama proteinelor*: crește catabolismul proteic, este inhibată sinteza proteinelor în periferie, crește gluconeogeneza din aminoacizi în ficat. În plus este stimulată formarea unor proteine enzimatice hepatice (prin favorizarea sintezei de RNA). Glicemia tinde să crească, este mărită cantitatea de glicogen din ficat, crește eliminarea urinară de azot. Dozele mari de cortizoni pot provoca diabet, la care contribuie atît sporirea formării de glucoză cît și micșorarea utilizării periferice a acesteia printr-o acțiune anti-insulinică. De asemenea pot apare fenomene de epuizare proteică — osteoporoză, miopatii etc.

Diabetul steroidic de novo este de obicei ușor și reversibil; cetonuria, acidoza, coma sînt foarte rare. Pentru profilaxie este necesară o dietă bogată în proteine și săracă în glucide și lipide în cursul tratamentului cortizonic prelungit; ca mijloace curative, diabetul steroidic răspunde de cele mai multe ori la sulfamide. Glucocorticoizii pot agrava diabetul latent, ceea ce impune prudență la persoanele cu ereditate diabetică. Diabetul manifest se agravează, constituind obișnuit o contraindicație; la nevoie se crește doza de insulină.

Metabolismul osos este tulburat prin mecanisme complexe: diminuează matricea proteică osteoidă, scade absorbția digestivă și crește eli-

Scanned with OKEN Scanner

minarea urinară a calciului (acţiune antivitaminică D), este diminuată secreţia hipofizară de hormon de creştere. Principalul efect nedorit este *osteoporoza*, care este favorizată de tratamentul prelungit (mai mult de un an), vîrsta înaintată, starea de postmenopauză la femei, imobilizarea, regimul sărac în calciu şi în proteine, poliartrita reumatoidă şi alte afecţiuni reumatice (însoţite de osteoporoză). În măsura posibilului, hormonii sînt contraindicaţi în prezenţa osteoporozei, mai ales dacă aceasta este marcată. Pentru combatere, se folosesc anabolizantele proteice, dar eficacitatea lor este problematică. La copii, glucocorticoizii întîrzie creşterea şi maturarea osoasă; acest efect poate fi minimalizat prin lărgirea intervalului dintre doze. Cortizonii au fost incriminaţi şi în patogenia unor fenomene de necroză osoasă aseptică, accident care survine rareori.

Muşchii pot fi de asemenea afectaţi ca urmare a epuizării proteice, acest fapt traducîndu-se prin slăbiciune în extremităţi, mai ales în coapse, uneori diminuarea masei musculare — *miopatie cortizonică*. La nivelul pielii pot apare leziuni purpurice de tip senil: echimoze, fenomene atrofice, telangiectazii.

Metabolismul lipidic este influenţat în sensul favorizării eliberării acizilor graşi din depozitele adipoase şi al inhibării sintezei acizilor graşi cu lanţ lung. Supradozarea cortizonilor duce la creşterea anabolismului grăsimilor, cu o repartiţie particulară a plusului de ţesut adipos (faţă de lună plină, burelete grăsoase supraclaviculare, abdomen în şorţ) în cadrul unui sindrom Cushing iatrogen.

Acţiunile asupra metabolismului hidromineral, de tipul celor ale mineralcorticoizilor, sînt prezente la cortizon şi hidrocortizon (deşi mai slabe decît pentru aldosteron), mult mai puţin la analogii semisintetici moderni. Cortizonii naturali *favorizează retenţia de sare şi apă*, putînd fi cauză de edeme şi hipertensiune arterială, ceea ce impune prudenţă la cardiaci şi hipertensivi, supravegherea pulsului şi presiunii arteriale, regim hiposodat, eventual asocierea de diuretice. Uneori apar fenomene de deficit de potasiu — se recomandă alimente bogate în potasiu, eventual suplimentarea medicamentoasă de clorură de potasiu. În anumite condiţii, mai ales în prezenţa unui exces de sodiu în organism, cortizonii pot favoriza excreţia renală de sodiu, probabil datorită creşterii filtrării glomerulare. Sub influenţa glucocorticoizilor creşte marcat eliberarea urinară de calciu şi de fosfaţi, ceea ce explică tendinţa de litiază urinară atunci cînd se fac tratamente prelungite.

Glucocorticoizii reprezintă *medicaţia de substituţie* în insuficienţa suprarenală (hipofizară sau primară), fiind capabili să simuleze secreţia fiziologică de hidrocortizon. În acest scop, se administrează cortizon sau hidrocortizon 25—40 mg/zi (12—15 mg hidrocorti-

Scanned with OKEN Scanner

zon/m² şi zi). Această cantitate, care corespunde secreţiei fiziologice, se administrează fracţionat, conform ciclului diurn fiziologic, 2/3 din doză dimineaţa şi 1/3 după-amiaza; la nevoie se asociază mineralcorticoizi (de preferinţă 9-alfa-fluoro-hidrocortizon). În insuficienţa suprarenală acută este necesară introducerea, în perfuzie intravenoasă, de hemisuccinat de hidrocortizon 300—400 mg în prima zi, apoi în cantităţi descrescînde; cortizonul se injectează intramuscular, pentru întreţinerea tratamentului, dacă perfuzia intravenoasă este întreruptă.

Folosirea glucocorticoizilor ca medicament poate fi cauza de fenomene de *„hipercorticism exogen"*. Uneori simptomele apar relativ repede — după 2 săptămîni de prednison 20 mg/zi; bolnavii prezintă faţă rotundă, pletoră, redistribuirea ţesutului adipos la trunchi şi faţă, pilozitate, acnee, insomnie, creşterea apetitului. După cîteva luni de tratament se poate instala un *sindrom Cushing iatrogen*, cu obezitate, diabet, osteoporoză, epuizare musculară, hipertensiune, retenţie hidrosalină, oprirea creşterii la copii, infecţii supraadăugate etc. Tratamentul trebuie întrerupt la primele semne de hipercorticism, cu excepţia situaţiilor cînd medicaţia cortizonică este obligatorie.

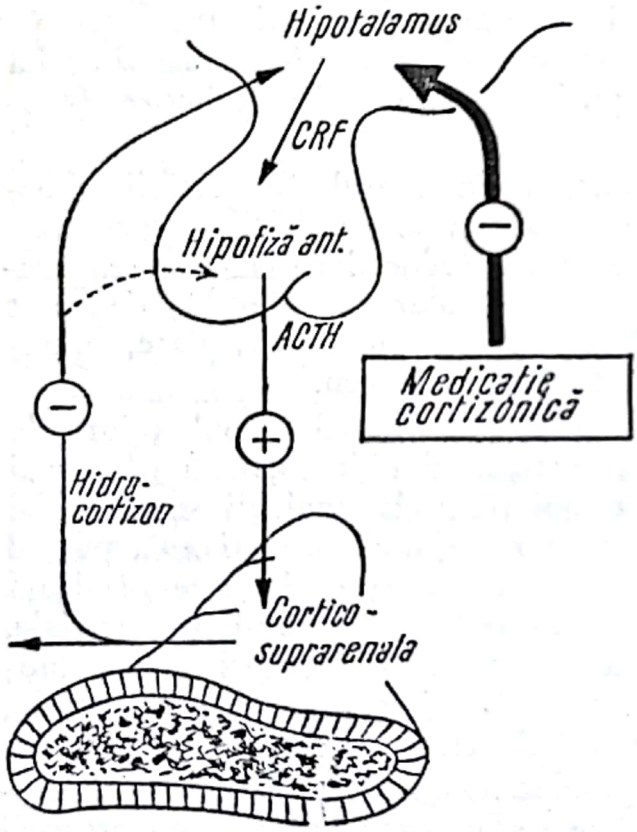


Fig. 59. Mecanismul inhibiţiei hipotalamo-hipofizo-suprarenale prin medicaţia cortizonică.

Cortizonii folosiţi ca medicament provoacă, ca şi hidrocortizonul secretat fiziologic, frenarea centrilor hipotalamohipofizari cu inhibarea secreţiei de ACTH. Consecutiv survine insuficienţa funcţională a corticosuprarenalelor şi, cu timpul, chiar atrofia acestor glande cu fenomene de *„hipocorticism endogen"*. Inhibiţia hipotalamo-hipofizo-suprarenală apare din primele zile de tratament şi dispare lent dacă glucocorticoizii au fost administraţi timp îndelungat. După oprirea unui tratament de 15 luni cu prednison 15 mg/zi, nivelul sanguin de ACTH revine progresiv la normal între a 2-a şi a 5-a lună, iar cel de hidrocortizon între a 6-a şi a 9-a lună.

Scanned with OKEN Scanner

Insuficienţa corticosuprarenală este obişnuit mascată prin medicaţia cortizonică administrată. Ea se poate evidenţia cu ocazia unor agresiuni — infecţii, traumatisme, intervenţii chirurgicale, anestezie generală (care solicită corticosuprarenala) — atît în timpul tratamentului cu doze mici sau relativ mici de cortizoni, cît şi timp de săptămîni sau luni după oprirea acestuia. Întreruperea bruscă a medicaţiei cortizonice, folosită continuu timp îndelungat, declanşează de asemenea, deseori, fenomene de insuficienţă suprarenală. Hipocorticismul endogen se traduce prin astenie, apatie, iritabilitate, tulburări de dispoziţie cu caracter depresiv, hipoglicemie, tendinţă la colaps în condiţii de agresiune, rezistenţă scăzută la infecţii, exacerbarea simptomelor bolii tratate. În cazuri extreme poate apare un sindrom de insuficienţă suprarenală acută sau subacută. Administraţi la gravide, cortizonii pot provoca fenomene de insuficienţă suprarenală la nou-născut.

Cea mai importantă măsură pentru a preveni insuficienţa suprarenală constă în indicarea judicioasă a medicaţiei cortizonice şi evitarea, în măsura posibilului, a tratamentului prelungit cu doze mari. Se recomandă administrarea într-o singură doză zilnică, după micul dejun, ceea ce asigură respectarea ciclului diurn fiziologic al hidrocortizonului. Priza alternativă, o dată la două zile, a unei doze duble dintr-un preparat cortizonic cu durată de acţiune medie (de ex. prednison) reprezintă o soluţie avantajoasă de tratament de întreţinere (în măsura în care starea bolnavului o permite), evitînd menţinerea continuă a sistemului hipotalamo-hipofizar în stare de inhibiţie. Tratamentul se începe cu doze zilnice, apoi după obţinerea efectului se creşte progresiv doza primei zile pe măsură ce se scade doza celei de a doua; de exemplu la un bolnav care primeşte 50 mg prednison/zi, se administrează în continuare 60 mg în prima zi şi 40 mg în a doua zi, apoi 70/30, 80/20, 90/10, 95/5, 100/0. În vederea opririi tratamentului, dozele trebuie diminuate progresiv — cu cîte 5 mg/săptămînă, apoi cînd se ajunge la 10—15 mg/zi, cu cîte 1 mg/săptămînă. În acest fel pot fi evitate fenomenele de sevraj. Dacă în cursul tratamentului cortizonic, sau după oprirea acestuia, apar simptome de hipocorticism declanşate de diferite agresiuni, este necesară administrarea de glucocorticoizi naturali (cortizon sau hidrocortizon), în doze de 3—4 ori mai mari decît cele care corespund secreţiei fiziologice.

Cortizonii se absorb bine din intestin, fiind activi pe cale orală. Suspensiile — preparatele obişnuite nu sînt hidrosolubile — se absorb lent de la locul injectării, constituind forme retard sau de depozit. Există şi preparate hidrosolubile, injectabile intravenos, care au acţiune rapidă. În sînge, cortizonii se leagă în proporţie mare, 70—90%, de o globulină plasmatică — transcortina. Sînt metabolizaţi relativ repede în ficat, prin reducere, apoi glucurono-conjugare, şi sînt eliminaţi pe cale

Scanned with OKEN Scanner

renală. Timpul de înjumătăţire plasmatic este cuprins, în funcţie de compus, între 60 şi 200 minute. În ţesuturi se menţin concentraţii active timp mai îndelungat. În funcţie de timpul de înjumătăţire tisular se descriu *cortizoni cu durată de acţiune scurtă,* sub 12 ore (cortizon şi hidrocortizon), *medie* — între 12 şi 36 ore (prednison, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolonă) şi *prelungită* — peste 48 ore (parametazonă, betametazonă, dexametazonă).

Preparatele cortizonice folosite terapeutic au un *nucleu steroidic C 21.* Diferiţii compuşi naturali sau de sinteză se deosebesc prin radicalii substituenţi, care conferă anumite particularităţi de acţiune şi farmacocinetice. Derivaţii de felul cortizonului, care prezintă o grupare ceto în poziţia 11 a nucleului sterolic, devin activi numai după transformare în organism în compuşi de tip hidrocortizon, prin hidroxilare în aceeaşi poziţie. Hidrocortizonul şi alţi derivaţi asemănători sînt activi ca atare, deci eficace şi în aplicare sau injectare locală. Prezenţa unei duble legături între C_1 şi C_2, care se notează prin Δ_1, creşte activitatea antiinflamatorie şi acţiunile asupra metabolismului glucoproteic (de tip glucocorticoid). Un atom de fluor în poziţia 9 α sau 6 α măreşte toate acţiunile (antiinflamatorie, glucocorticoidă şi mineralcorticoidă). Metilarea la C_6, ca şi metilarea sau hidroxilarea în poziţia 16 α , diminuează sau anulează activitatea mineralcorticoidă — compuşii de acest tip nu mai provoacă practic retenţie hidrosalină.

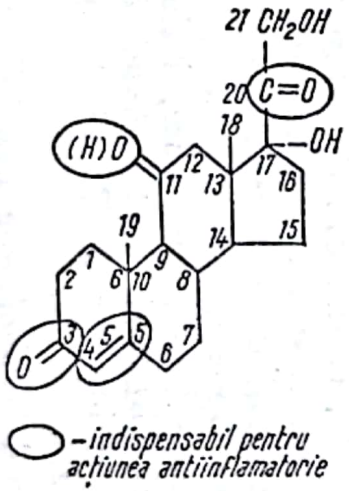
Cortizonul$^+$ (*cortison*), compus fiziologic, are un spectru larg de acţiuni. În organism este metabolizat în hidrocortizon, forma activă biologic. Este avantajos ca medicaţie de substituţie în boala Addison, dar se foloseşte limitat pentru celelalte indicaţii ale medicaţiei cortizonice, deoarece provoacă retenţie hidrosalină. Potenţa este relativ mică comparativ cu analogii de sinteză — 20 mg cortizon echivalează cu 5 mg prednison, ca acţiune antiinflamatorie, limfolitică şi de stimulare a glicogenogenezei. Se administrează sub formă de *acetat,* pe cale orală sau în injecţii intramusculare (suspensie apoasă).

Hidrocortizonul$^+$ (*hydrocortison, cortisol*), principalul glucocorticoid noatural, are proprietăţi şi potenţă asemănătoare cortizonului. Datorită spectrului larg de acţiune, de tip fiziologic, este de ales ca medicaţie de substituţie în insuficienţa suprarenală. Este activ ca atare, fiind eficace şi local. Administrat oral, se absoarbe bine din intestin: concentraţia sanguină este maximă după 1 oră şi are un timp de înjumătăţire de 100 minute. Se leagă în proporţie de 90% de proteinele plasmatice. Timpul de înjumătăţire în ţesuturi este sub 12 ore. Efectul se instalează la circa 3 ore de la administrare şi durează circa 12 ore, fiind de durată relativ scurtă. Injectat intramuscular, sub formă de suspensie, se absoarbe treptat, efectul fiind lent şi durabil. *Hidrocortizonul acetat* suspensia se foloseşte pentru injecţii intraarticulare (5—10 mg pentru

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XI

Cîteva caracteristici chimice, farmacologice şi terapeutice ale unor compuşi cortizonici

Denumirea	Structura chimică						Proprietăţi farmacologice şi terapeutice					
	Formula generală	11	1-2	6	9	16	Acţiune antiinflamatorie (potenţă) (relativă)	Retenţie hidrosalină	Inhibiţie hipotalamo-hipofizară	Durată de acţiune	Acţiune locală	Doze echivalente (oral)
Cortizon	 ○ – indispensabil pentru acţiunea antiinflamatorie	=O	–	−H	−H	−H	0,8	2+	+	scurtă	±	25 mg
Hidrocortizon		−OH(β)	–	−H	−H	−H	1	2+	+	scurtă	2+	20 mg
Prednison		=O	Δ_1	−H	−H	−H	3,5	+	2+	intermediară	±	5 mg
Prednisolon		−OH(β)	Δ_1	−H	−H	−H	4	+	2+	intermediară	2+	5 mg
Metilprednisolon		−OH(β)	Δ_1	$-CH_3$ (α)	−H	−H	5	±	2+	intermediar	2+	4 mg
Triamcinolon		−OH(β)	Δ_1	−H	−F (α)	−OH (β)	5	0	2+	intermediar	2+	4 mg
Parametazonă		−OH(β)	Δ_1	−F (α)	−H	$-CH_3$ (α)	10	0	3+	lungă	2+	2 mg
Dexametazonă		−OH(β)	Δ_1	−H	−F (α)	$-CH_3$ (α)	30	0	3+	lungă	2+	0,75mg
Betametazonă		−OH(β)	Δ_1	−H	−F (α)	$-CH_3$ (β)	35	0	3+	lungă	2+	0,6 mg

Scanned with OKEN Scanner

articulaţiile mici, pînă la 50 mg odată pentru cele mari) sau pentru infiltraţii locale. Numeroase preparate dermatologice sau oftalmologice conţin hidrocortizon ca atare sau acetat, în concentraţie de 0,5—3%. *Hemisuccinatul de hidrocortizon*+ este un ester hidrosolubil, care permite prepararea de soluţii injectabile intravenos. Se introduce în perfuzie în doze mari — 300 mg—1 g/zi, sau mai mult — pentru timp scurt, fiind indicat în toate situaţiile care impun un tratament cortizonic de urgenţă (şoc anafilactic, rău astmatic, colagenoze acute, şoc septic etc.).

Prednisonul este derivatul Δ_1 al cortizonului şi se foloseşte *ca atare* sau ca *acetat*, cele două forme fiind cunoscute sub diferite denumiri comerciale: *prednison*+, *cortancyl, dacortin, meticorten, ultracorten.* Potenţa acţiunilor antiinflamatorie, limfolitică şi de stimulare a glicogenogenezei hepatice este de circa 5 ori mai mare decît pentru hidrocortizon — 5 mg prednison echivalează cu 25 mg hidrocortizon. Metabolismul hidromineral este puţin influenţat, tendinţa la reţinere de sare şi apă fiind slabă. Legarea de proteinele plasmatice este comparativ mică — 70% —, difuzarea în ţesuturi fiind relativ bună. Prednisonul este transformat în ficat, prin hidrogenare cu formarea unei grupări 11-hidroxi, în prednisolon, forma activă biologic. Are un timp de înjumătăţire în plasmă de 60 minute, timpul de înjumătăţire a prednisolonului fiind de 200 minute. Persistenţa în ţesuturi este relativ prelungită, timpul de înjumătăţire tisulară fiind de 12—36 ore; corespunzător durata de acţiune este mai mare decît pentru cortizonii naturali, ceea ce este avantajos în cazul tratamentelor prelungite. Prednisonul se utilizează ca antiinflamator, antialergic şi pentru toate celelalte indicaţii ale medicaţiei cortizonice. Se administrează oral, dozele de atac fiind de 30—100 mg, iar cele de întreţinere de 5—20 mg/zi (obişnuit 10 mg).

Prednisolonul, Δ_1-hidrocortizonul, are proprietăţi similare prednisonului. Reprezintă o formă activă biologic, de aceea este eficace nu numai pe cale generală, ci şi local. Se foloseşte *ca atare* sau ca *acetat* (*hydrocortancyl, hostacorten H, supercortisol*+, *ultracorten*), în administrare orală (în aceleaşi doze ca prednisonul), intramuscular, intraarticular (în suspensie apoasă, 25—50 mg odată pentru o articulaţie mare), sau în aplicare locală (unguente, loţiuni, colire 0,25—0,50%). *Prednisolonul sodiu fosfat* şi *prednisolonul hemisuccinat* (*solu-dacortin*) pot fi introduse intravenos (25—100 mg în soluţie apoasă), ca medicaţie de urgenţă.

Metilprednisolonul (*medrol*) este asemănător prednisolonului. Se administrează oral în aceleaşi doze. *Metilprednisolonul acetat* (*depomedrol*), sub formă de suspensie, reprezintă un preparat de depozit, injectabil intramuscular (dozele utile sînt cuprinse între 40 mg odată la 2 săptămîni şi 80 mg odată pe săptămînă). *Metilprednisolonul sodiu*

Scanned with OKEN Scanner

succinat (*solu-medrol, urbason solubile*), în soluţie apoasă, se introduce în perfuzie intravenoasă, în urgenţe.

Triamcinolona (*triamcinolon, adcortyl, kenacort, ledecort, volon*) un derivat fluorat de prednisolon, este asemănătoare farmacologic acestuia. Nu are practic acţiuni de tip mineralcorticoid. Provoacă relativ frecvent anorexie, pierdere în greutate, epuizare musculară. *Triamcinolona acetonid* (*kenalog, volon A*), în suspensie apoasă, se injectează intramuscular (40 mg odată la 2 săptămîni) sau intraarticular (2,5—15 mg); se poate aplica şi local, în unguente sau loţiuni (0,025—0,1%). *Triamcinolona diacetat* (*ledercort depot, kenacort diacetat*) se administrează oral, intramuscular (în suspensie apoasă) sau intralezional.

Parametazona acetat (*paramethasone acetat*), un derivat fluorat de metilprednisolon, are o potenţă ceva mai mare decît acesta — dozele echivalente sînt 2 mg parametazonă, 4 mg metilprednisolon, 5 mg prednison şi 25 mg hidrocortizon (ca activitate antiinflamatorie). Timpul de înjumătăţire în ţesuturi este prelungit (peste 48 ore), acţiunea fiind de lungă durată. Deprimă puternic sistemul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal. Nu provoacă practic retenţie hidrosalină. Se administrează oral.

Dexametazona (*dexamethason, decadron, millicorten, superprednol*+), alt derivat fluorat de metilprednisolon, are o potenţă foarte mare — doza de 0,75 mg echivalează cu 5 mg prednison şi 25 mg hidrocortizon (ca activitate antiinflamatorie, limfolitică şi de stimulare a glicogenogenezei hepatice). Nu provoacă retenţie hidrosalină, fiind lipsită de acţiuni de tip mineralcorticoid, de aceea nu trebuie folosită ca medicaţie de substituţie în insuficienţa suprarenală. Se leagă relativ puţin de proteinele plasmatice. Are un timp de înjumătăţire plasmatic de 200 minute. Persistă timp îndelungat în ţesuturi, ceea ce determină o durată lungă de acţiune — pînă la 72 ore. Corespunzător deprimarea sistemului hipotalamo-hipofizo-suprarenal este continuă şi puternică, ceea ce face ca dexametazona să nu fie potrivită pentru tratamente de lungă durată. Este de ales în proba de frenaj a secreţiei de ACTH şi pentru tratamentul hiperplaziei suprarenale congenitale. Se administrează oral, 0,5—15 mg/zi. *Dexametazona sodiu fosfat* se injectează intravenos sau intramuscular, 12—32 mg/zi pentru tratament intensiv sau de urgenţă. Poate fi folosit şi local — injecţii intraarticulare, spray pentru inhalaţie, unguente, loţiuni, soluţii 0,05—0,1%, pentru uz dermatologic sau oftalmologic.

Betametazona (*betamethason, celestone*, izomer al dexametazonei, are proprietăţi şi potenţă asemănătoare acesteia. Se administrează oral, 0,5—8 mg/zi. *Betametazona sodiu fosfat*, în soluţie apoasă, se poate injecta intramuscular sau intravenos, în situaţii de urgenţă. În asociaţie cu *betametazona acetat* suspensie, constituie un preparat retard pentru injecţii in-

Scanned with OKEN Scanner

tramusculare (odată la 3—7 zile); se injectează şi intraarticular. *Betametazona valerat* este un preparat cortizonic foarte eficace, destinat uzului local; se foloseşte în dermatologie, sub formă de unguente sau loţiuni 0,1%.

27.2. ACTH-ul

ACTH-ul+ (*corticotrophin*) este un hormon secretat de hipofiza anterioară, cu structură polipeptidică, cuprinzînd 39 aminoacizi, dintre care primii 24 sînt răspunzători de activitatea biologică, restul conferind proprietăţi antigenice (sînt diferiţi cu specia).

Efectele farmacologice se datoresc *stimulării secreţiei suprarenale de hidrocortizon* şi, în măsură mai mică, stimulării secreţiei de androcorticoizi. Acţiunea este rapidă — suprarenală răspunde în circa 2 minute — şi de durată relativ scurtă, nivelul eficace de hidrocortizon menţinîndu-se pînă la 6 ore. Răspunsul maxim se situează la un nivel de 4 ori mai mare decît secreţia bazală de hidrocortizon.

Reacţiile adverse sînt în general mai puţin importante ca pentru cortizoni, secreţia fiziologică a corticosuprarenalei fiind limitată. Tratamentul prelungit, cu doze mari, poate duce la apariţia unui sindrom de tip Cushing, însoţit de hipertrofie suprarenală; de asemenea pot apare acnee şi fenomene discrete de virilizare. Răspunsul hipotalamo-hipofizo-suprarenal la stress se menţine în mare măsură, iar oprirea medicaţiei este obişnuit bine suportată, ceea ce reprezintă un avantaj faţă de cortizoni. Totuşi, administrarea îndelungată de doze mari de ACTH provoacă o inhibiţie a centrilor hipotalamo-hipofizari, oprirea bruscă a tratamentului declanşînd uneori fenomene de hipopituitarism.

ACTH-ul nu împiedică creşterea copiilor. Epuizarea musculară şi osteoporoza sînt mai puţin pronunţate decît pentru cortizoni, deoarece efectul catabolizant, de tip glucocorticoid, este în parte antagonizat prin efectul anabolizant de tip androcorticoid. Ulcerul este de asemenea mai rar. Tendinţa la retenţie hidrosalină este relativ marcată, iar riscul hipertensiunii arteriale relativ mare. Diabetul zaharat este agravat.

ACTH-ul poate determina dezvoltarea unei toleranţe de cauză imunologică, ceea ce impune controlul efectului pe parcursul tratamentului (prin dozări hormonale în sînge şi urină). Există posibilitatea apariţiei de reacţii alergice, de obicei minore — erupţii cutanate, dispnee — dar care pot îmbrăca şi forme severe, de ex. şoc anafilactic.

ACTH-ul este inactivat prin digestie, atunci cînd se administrează pe cale orală. Ajuns în sînge prin injectare, are un timp de înjumătăţire plasmatică de 5 minute. În amestec cu hidroxidul de zinc, gela-

Scanned with OKEN Scanner

tina sau carboximetilceluloza, formează preparate retard, care se absorb lent de la locul injectării intramusculare, avînd efect durabil (24—72 ore).

ACTH-ul se dozează în unităţi — 1 u.i. este cuprinsă în 1 mg substanţă standard internaţional. Se poate introduce în perfuzie intravenoasă, 5—20 u.i. în decurs de 8—24 ore (stimularea suprarenală maximală se obţine pentru 45—90 u.i./zi), şi în injecţii intramusculare sau subcutanate, 10—40 u.i. de 2—4 ori/zi. *ACTH-ul retard*+ (*corticotrophin zinc hydroxide*) se injectează intramuscular sau subcutanat, iniţial 80—120 u.i. odată/zi, apoi scăzînd treptat pînă la 20—30 u.i. odată pe zi sau la 2 zile.

ACTH-ul se utilizează în scop diagnostic, pentru testarea funcţiei corticosuprarenale (la bolnavi suspectaţi de Addison, hipopituitarism, sindrom Cushing, sindrom suprarenogenital). Răspunsul glandei se măsoară prin dozarea hidroxicorticosteroizilor (hidrocortizon) în plasmă, eventual a 17-hidroxicorticosteroizilor şi 17-cetosteroizilor în urină; indicaţii indirecte se pot obţine prin determinarea modificărilor numărului eozinofilelor circulante şi a eliminării urinare de acid uric. Terapeutic, ACTH-ul are aceleaşi indicaţii ca şi cortizonii (cu excepţia cazurilor cînd suprarenala nu poate răspunde la stimulare). Este avantajos atunci cînd trebuie evitată creşterea catabolismului proteic — de exemplu în dermatomiozită sau polimiozită —, dar folosirea ca antiinflamator este grevată de tendinţa mare la reţinere de sare şi apă. Printre indicaţii sînt diferitele colagenoze, alergii (stare de rău astmatic, edem angioneurotic etc.), dermatoze cronice etc. S-au semnalat rezultate bune în unele afecţiuni neurologice, cum ar fi scleroza în plăci, nevrita retrobulbară, polinevrita, pareza facială periferică, ca şi în miastenia gravă (cazurile severe, care nu răspund bine la neostigmină).

Contraindicaţiile sînt în majoritate comune cu cele ale cortizonilor — psihoze acute, boli infecţioase (fără protecţie de antibiotice), boală ulceroasă, sindrom Cushing, insuficienţă cardiacă, sarcină (cu excepţia situaţiilor cînd tratamentul cu ACTH sau cortizoni este vital). Diabetul zaharat, hipertensiunea arterială reprezintă contraindicaţii relative.

Tetracosactidul (*tetracosactrin, cosyntropin, cortrosyn, synacthen*), β_{1-21} corticostimulina, este o polipeptidă de sinteză care cuprinde parte dintre aminoacizii ACTH-ului natural, responsabili de efectul corticostimulant. Ca eficacitate, 1 mg corespunde la 100 u.i. ACTH. Are avantajul compoziţiei constante şi riscului mult mai mic de reacţii alergice. Indicaţiile sînt aceleaşi ca pentru ACTH. Se foloseşte pentru determinarea funcţiei corticosuprarenalei — test rapid (se dozează hidroxicorticosteroizii plasmatici la 30 minute după injectarea intramusculară de 0,25 mg tetracosactid) sau test prin perfuzie (se perfu-

Scanned with OKEN Scanner

zează intravenos 0,25 mg în 4—8 ore, urmărind pe parcurs comportarea hidroxicorticosteroizilor plasmatici). În cazurile grave de astm bronşic se introduc în perfuzie intravenoasă 0,25 mg tetracosactid/zi (în 4—8 ore).

Tetracosactidul retard (*cortrosyn-depôt, synacthen retard*), care conţine tetracosactid adsorbit pe un complet de zinc organic, se prezintă sub formă de suspensie injectabilă intramuscular. Principiul activ, eliberat lent în organism, asigură o acţiune de lungă durată. Doza obişnuită este de 1 mg odată/zi, în cazurile grave 1 mg la 12 ore, iar pentru întreţinere 0,5—1 mg odată la 2—3 zile. Se foloseşte terapeutic în colagenoze, afecţiuni alergice, afecţiuni neurologice, etc.

27.3. MINERALCORTICOIZII

Mineralcorticoizii sînt hormoni corticosuprarenali sau substituenţi de sinteză cu acţiuni importante asupra metabolismului hidromineral. În principal ei stimulează schimbul ionic Na — K, H la nivelul tubilor renali, favorizînd *reţinerea sodiului în organism*, pierderea de potasiu şi de ioni de hidrogen. Administraţi la bolnavi cu insuficienţă suprarenală, provoacă creşterea volumului plasmatic şi extracelular, corectînd dezechilibrul hidroelectrolitic. Supradozarea se manifestă prin hipernatriemie cu edeme şi hipertensiune, hipokaliemie cu modificări EKG, slăbiciune musculară şi alcaloză metabolică.

Aldosteronul, principalul hormon mineralcorticoid, are acţiune intensă asupra balanţei electrolitice. Este folosit limitat terapeutic, ca un supliment al corticoizilor, în boala Addison. Se poate administra în injecţii subcutanate 0,5—1 mg/zi, sublingual 2 mg sau oral 0,5—6 mg (este puţin activ pe această cale). În criza addisoniană se injectează intravenos lent, cîte 0,5 mg de mai multe ori pe zi.

Dezoxicorticosteronul, alt mineralcorticoid fiziologic, are o potenţă mai mică decît aldosteronul. Este folosit limitat în insuficienţa suprarenală, ca adaus la cortizon sau hidrocortizon (atunci cînd aceştia nu pot corecta deficitul de sodiu în condiţiile unei diete adecvate). Se administrează sub formă de *dezoxicorticosteron acetat* (*desoxycortone acetate, mincortid*$^+$), intramuscular (soluţie uleioasă), 2—5 mg zilnic sau la 2 zile, în implante 100—400 mg la 4—5 luni, sau perlingual 2—10 mg/zi. Este ineficace pe cale orală, deoarece este inactivat în ficat.

Fludrocortizonul (*fludrocortison acetat*) este un steroid de sinteză, care are efecte atît de tip mineralcorticoid cît şi glucocorticoid, cu predominanţa primelor. Se utilizează în asociaţie cu cortizonul sau hidrocortizonul în insuficienţa suprarenală, atunci cînd glucocorticoidul singur nu este suficient pentru a împiedica pierderea de sodiu. Se

Scanned with OKEN Scanner

administrează oral (ceeea ce reprezintă un avantaj), cîte 0,1 mg la fiecare 1—5 zile; în formele acute sînt necesare doze mai mari — 1 mg de 2 ori/zi, cîteva zile. Fludrocortizonul a fost recomandat şi pentru tratamentul hipotensiunii posturale, dar riscul reacţiilor adverse este mare.

27.4. INHIBITORII SINTEZEI DE CORTICOIZI

Această grupă cuprinde o serie de substanţe de sinteză capabile să inhibe steroidogeneza corticosuprarenală.

Mitotanul (*mitotane, o,p'-DDD*), compus înrudit cu DDT-ul, inhibă sinteza de glucocorticoizi (şi în măsură mai mică pe acea de androcorticoizi şi mineralcorticoizi). Se foloseşte ca medicaţie paliativă, pentru combaterea fenomenelor de hipercorticism în carcinomul suprarenal inoperabil. Provoacă frecvent anorexie, greaţă, somnolenţă, dermatite.

Aminoglutetimida inhibă corticosteroidogeneza într-o etapă iniţială (transformarea colesterolului în 20α-colesterol), diminuînd marcat secreţia de gluco- şi mineralcorticoizi, mai puţin pe cea a androcorticoizi. Efectul, rapid şi brutal, poate antrena fenomene de insuficienţă suprarenală severă. Poate fi utilă în tumorile suprarenale care funcţionează autonom, dar nu atunci cînd sindromul Cushing este provocat de o hipersecreţie hipofizară de ACTH.

Metirapona (*metyrapone*) împiedică formarea de hidrocortizon prin inhibarea reacţiei de 11β-hidroxilare. Se foloseşte pentru testarea răspunsului hipofizar la diminuarea nivelului plasmatic de hidrocortizon.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BRICAIRE H., LEPRAT J. — Les complications endocrino-métaboliques des traitements corticoides, *Rev. Prat.*, 1975, *25*, 15, 1133; BRICAIRE H., LUTON J. P. — Les anticortisoliques de synthèse dans la therapeutique des hypercorticolismes surrenaliens, *Therapie*, 1974, *29*, 5, 645; BRUCKNER I. — Utilizarea cortizonului în terapia bolilor sistemului hematopoietic, *Med. Internă*, 1961, 4, 507; BUSH I. E. — Chemical and biological factors in the activity of adrenocortical steroids, *Pharmacol. Rev.*, 1962, *14*, 317; DIMITRIU C. GH., ZEANA C. — Corticoterapia in Medicina Internă, Ed. medicală, Bucureşti, 1976; DIMITRIU C. GH., NESTOR R. — 20 de ani de corticoterapie în bolile reumatismale, Med. internă, 1969, 9, 1027; GOUST J. M., MOULIAS R. — Corticoides et inflammation, *Rev. Prat.*, 1975, *25*, 15, 1075; LARACH J.H., KELLY W. G. — Aldosteron, în Advances in Metabolic Disorders, red. Levine R., Luft R., Academic Press, N. Y. 1964; LECHAT P., LAGIER G. — Classification de corticoides ; Mécanismes pharmacologiques des effets indesirables des corticoides, *Rev. Prat.*, 1975, *25*, 15, 1087 şi 1103; PĂUNESCU-PODEANU A. — Corticosteroizii şi corticotrofina în tratamentul de urgenţă al stărilor patologice acute grave, *Viaţa med.*, 1962, 9, 481; RUNCAN V., BULIGESCU L. — Corticoterapia în bolile ficatului, *Med.*

Scanned with OKEN Scanner

Internă, 1970, 3, 259; SICOT C. — Les complications digestives des traitements corticoïdes, *Rev. Prat.*, 1975, *25*, 15, 1123; * * * — Symposium on steroid therapy, Azarnoff D. L. (editor) *Med. Clin. N. Amer.*, 1973, *57*, 5; THORN G. V. — Clinical considerations in the use of corticosteroids, *New Engl. J. Med.*, 1966, *274*, 775; VOICULESCU M. — Corticoterapia, indicații și riscuri (editorial), *Viața med.*, 1971, *18*, 12, 530; VOICULESCU M., BRUCKNER S. — Indicațiile și limitele terapiei cu hormoni corticosteroizi în bolile infecțioase, *Viața med.*, 1962, 3, 115.

28. MEDICAȚIA METABOLICĂ

28.1. ANOREXIGENELE

Anorexigenele sînt medicamente care diminuează apetitul. Administrate la obezi, ușurează respectarea regimului alimentar hipocaloric, favorizînd pierderea în greutate.

Amfetaminele și o serie de compuși înrudiți, sînt folosite, cu eficacitate variabilă, în tratamentul obezității de natură psihogenă. *Efectul anorexigen* și pierderea în greutate s-ar datora stimulării psihomotorii (care deviază preocuparea pentru mîncare), influențării unui centru alimentar din hipotalamusul lateral, micșorării acuității sensibilității gustative și olfactorii și, în mai mică măsură, creșterii metabolismului general. Efectul se menține 2—8 săptămîni, apoi dispare în ciuda continuării tratamentului.

Utilitatea terapeutică este limitată de *reacțiile adverse importante*, care decurg din *acțiunea excitantă centrală* și *acțiunile circulatorii de tip simpatomimetic*. Pot apare neliniște, tremor, insomnie, tulburări de comportament, chiar psihoze toxice; dozele mari, administrate îndelungat, dezvoltă o stare de *dependență* predominant psihică. Unii bolnavi prezintă tahicardie, palpitații, creșterea presiunii arteriale. Stările de excitație, antecedentele psihotice, hipertensiunea arterială, cardiopatiile ischemice, aritmiile, hipertiroidismul, sarcina, reprezintă contraindicații.

Dintre compușii din această grupă sînt folosiți pentru tratamentul obezității: **amfetamina** (*amphetamina, benzedrin*$^{+}$), în formă racemică și

Scanned with OKEN Scanner

levogiră (frecvența și intensitatea reacțiilor adverse este mare), **dextroamfetamina** (are avantajul că provoacă mai puțin tulburări circulatorii), **metamfetamina** (*metamphetamin, pervitin* — efectele circulatorii sînt mai slabe, dar pericolul de tulburări psihice și dependență este mare), **fenmetrazina** (*phenmetrazin hydrochlorid* — acțiunea excitantă este marcată, efectele circulatorii sînt slabe), **amfepramona** (*amfepramonum, diethylpropion, silutin*$^+$, *tenuate* — proprietățile sînt asemănătoare dextroamfetaminei), **fenfluramina** (*fenfluramine* — poate provoca sedare și somnolență). În general se apreciază, pentru toate aceste produse, că rezultatele terapeutice nu justifică riscurile.

Gastrofibranul$^+$, un preparat de fibrină, acționează ca anorexigen prin *senzația de sațietate*, pe care o provoacă datorită umplerii stomacului cu gelul voluminos format împreună cu apa. Folosirea este lipsită de riscuri. Se administrează la apariția senzației de foame, putînd înlocui una din mese. Eficacitatea, variabilă, este de obicei slabă. Preparatul nu prezintă riscuri.

28.2. ANABOLIZANTELE

O serie de *derivați de testosteron* și *nortestosteron stimulează anabolismul*, în special pe cel proteic.

În condiții clinice, apare o stare de bine, crește apetitul, se produce retenție de azot, săruri și apă. Efectele anabolizante sînt mai evidente la bărbații cu insuficiență testiculară, la băieți înaintea pubertății și la femei. Steroizii anabolizanți sînt recomandați în afecțiunile cu bilanț azotat negativ, prin carență, consum exagerat sau pierdere de proteine: stări de convalescență postoperator și după boli cronice debilitante, vîrstă înaintată, fracturi care nu se consolidează, arsuri întinse, miodistrofie, sindrom nefrotic, insuficiență renală; de asemenea constituie o medicație adjuvantă în cursul corticoterapiei prelungite, tratamentului citostatic, radioterapiei. În general se apreciază că eficacitatea terapeutică este slabă.

Dozele mari, administrate prelungit, au *acțiune virilizantă* — la femei pot provoca fenomene de masculinizare, tulburări menstruale, acnee, la copii pot opri creșterea (prin osificarea prematură a cartilajelor) și pot fi cauză de tulburări ale dezvoltării sexuale; uneori, la bărbați, se produce impotență și spermatogeneza este deprimată (prin inhibarea secreției de gonadotropină și posibil prin acțiunea estrogenilor, care ar rezulta din transformarea metabolică a steroizilor testosteronici). Alte reacții adverse sînt edemele, febra, icterul colestatic (la derivații 17α-metil sau etil substituiți). Cancerul de prostată, insuficiența

Scanned with OKEN Scanner

hepatică avansată, sarcina, reprezintă principalele contraindicaţii. Folosirea la copii şi la femeile în perioada genitală impune multă prudenţă.

Dintre steroizii anabolizanţi sînt mai cunoscuţi terapeutic: metandienona *metandienonum, methandrostenolone, dianabol, naposim*+ — se administrează oral, 5 mg/zi), metandriolul (*methandriol, madiol*+ — se administrează oral, 50—150 mg/zi), nandrolona fenilpropionat (*nandrolone phenylpropionat, durabolin* — se injectează intramuscular, 25—50 mg odată pe săptămînă), nandrolona decanoat (*decadurabolin* — se injectează intramuscular, 50—100 mg odată la 3—4 săptămîni), noretandrolona (*norethandrolone, nilevar* — se administrează oral sau în injecţii intramusculare, 25—50 mg/zi), etilestrenolul (*ethylestrenol, orgabolin* — se administrează oral, 4—8 mg/zi). Metandienona, metandriolul, noretandrolona şi etilestrenolul, administrate îndelungat în doze mari, pot provoca icter colestatic. Metandienona, şi în măsură mai mică nandrolona, noretandrolona şi etilestrenolul, potenţează efectul anticoagulantelor cumarinice, a căror doză trebuie scăzută cu circa 25%, atunci cînd li se asociază anabolizantele.

28.3. HIPOLIPEMIANTELE

Hipolipemiantele sînt medicamente *capabile să corecteze anomalii ale lipoproteinelor şi lipidelor plasmatice, asociate aterosclerozei.* Ele pot scădea concentraţia sanguină a lipoproteinelor cu densitate mică — LDL (beta-lipoproteine bogate în colesterol), respectiv colesterolemia şi/sau concentraţia lipoproteinelor cu densitate foarte mică — VLDL (prebeta-lipoproteine bogate în trigliceride), respectiv trigliceridemia. Este posibil ca modificarea favorabilă a acestor fracţiuni lipoproteice şi lipidice să întîrzie dezvoltarea procesului aterogen.

Eficacitatea hipolipemiantelor în profilaxia accidentelor circulatorii ale bolii aterogene nu a fost dovedită concludent. Ele sînt considerate ca o modalitate de tratament adjuvant, alături de măsurile dietetice potrivite şi înlăturarea altor factori de risc (sedentarism, obezitate, fumat excesiv, hipertensiune arterială).

Clofibratul+ (*atromid-S*), p-clorfenoxiizobutiratul de etil, diminuează în mod caracteristic concentraţia VLDL şi a trigliceridelor din plasmă, efectul apărînd după 2—5 zile de tratament; trigliceridemia scade cu peste 20% în condiţiile administrării cronice. LDL şi colesterolul sînt mai puţin influenţate. Obişnuit se produce o uşoară scădere a colesterolemiei — cu circa 6% pentru tratamentul cronic —, colesterolul este mobilizat din ţesuturi şi volumul depozitelor xantomatoase diminuează; la unii bolnavi colesterolemia nu este modificată sau marchează o creştere (care impune oprirea medicaţiei). Mecanismul de acţiune nu este

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XII

Tipurile de hiperlipoproteinemii şi tratamentul lor medicamentos. LDL=lipoproteine cu densitate mică (βlp.); VLDL=lipoproteine cu densitate foarte mică (pre β lp); Co=colesterol; Tg=trigliceride; ↑=crescut; →=nemodificat

Tip hiperlipoproteinemie (Frederickson)	Lipoproteine plasmatice (defectul metabolic presupus)	Lipide plasmatice (raport colesterol/ trigliceride)	Risc ateroscleroză	Tratament medicamentos
I	↑ chilomicroni (deficit de lipoproteinlipază)	↑ Tg; → Co (<0,2)	puţin important	nu
II a	↑ LDL (β lp.) (deficit clearance LDL)	↑ Co; →Tg (>1,6)	complicaţii vasculare grave	colestiramină, acid nicotinic
II B	↑ LDL (β lp); VLDL (pre β lp) (deficit clearance LDL?)	↑ Co; Tg 150—400 mg/ml (>1)	complicaţii vasculare grave	colestiramină, clofibrat, acid nicotinic
III	↑ lipoproteină intermediară (deficit clearance lp. intermed.)	↑ Co; ↑ Tg (1)	complicaţii vasculare grave)	clofibrat acid nicotinic
IV	↑ VLDL (pre β lp.) (?)	↑ Tg →Co (0,6—1,6)	frecvent coronaropatie	clofibrat, acid nicotinic
V	↑ chilomicroni; ↑ VLDL (pre β lp.) (deficit lipoproteinlipază?)	↑ Tg, ↑ Co (<0,6)	puţin important	acid nicotinic, clofibrat

Scanned with OKEN Scanner

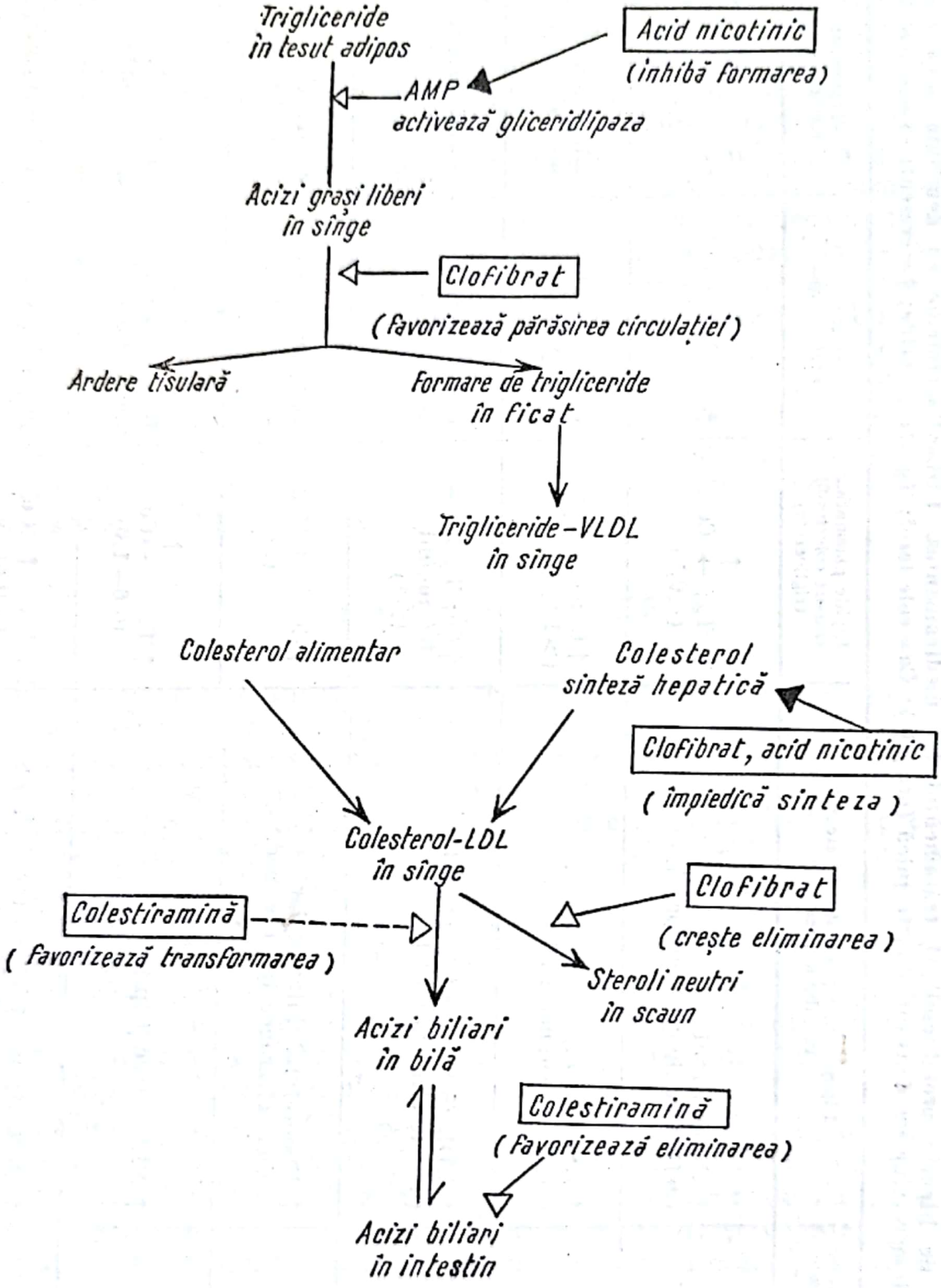


Fig. 60. **Metabolismul trigliceridelor și al colesterolului — influențarea prin unele substanțe medicamentoase.**

Scanned with OKEN Scanner

deplin precizat — s-a descris dispariţia mai rapidă a VLDL din circulaţie, inhibarea sintezei colesterolului, mărirea eliminării de steroli neutri.

Clofibratul este eficace în combaterea hiperlipoproteinemiilor de tip III, IV, V şi, în oarecare măsură, de tip II b, caracterizate prin valori crescute ale VLDL şi trigliceridelor plasmatice. Unele cercetări semnalează diminuarea mortalităţii la coronarienii trataţi cu clofibrat, altele semnalează lipsa eficacităţii, chiar agravarea anginei, creşterea frecvenţei accidentelor tromboembolice, a aritmiilor cardiace, a claudicaţiei intermitente.

Ca reacţii adverse, s-au semnalat uneori greaţă sau diaree, mai rar somnolenţă, slăbiciune, ameţeli şi diminuarea libidoului la bărbaţi. Valorile creatininfosfokinazei şi transaminazei glutamic-oxalacetică pot creşte, fenomen însoţit, la unii bolnavi, de spasme, rigiditate şi dureri musculare. Clofibratul este contraindicat în insuficienţa hepatică şi renală severe, în timpul sarcinii şi alăptării. Asocierea cu anticoagulantele cumarinice sau sulfamide antidiabetice impune prudenţă — acţiunea acestora este potenţată prin deplasarea de pe proteinele plasmatice.

Clofibratul se absoarbe bine din intestin şi se transformă în acid p-clorfenoxiizobutiric, care realizează concentraţia plasmatică maximă la 4 ore de la administrarea medicamentului. Se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice. Timpul de înjumătăţire al acestui metabolit activ este de 15 ore. Se elimină urinar, în majoritate ca glucuronid.

Clofibratul se administrează oral, la mese, 2 g/zi în 2—4 prize.

Acidul nicotinic, administrat în doze mari, scade concentraţia plasmatică a VLDL, respectiv a trigliceridelor şi a LDL, respectiv a colesterolului. Diminuarea valorilor trigliceridemiei este în jur de 25%, iar aceea a colesterolului în jur de 10%. Acidul nicotinic poate fi eficace în tipurile II a şi b, III, IV şi V de hiperlipoproteinemii. Nu există certitudinea scăderii frecvenţei accidentelor circulatorii în boala aterogenă — un studiu larg a arătat micşorarea incidenţei infarctului de miocard, dar creşterea frecvenţei aritmiilor cardiace la bolnavii sub tratament cronic cu acid nicotinic.

Ca mecanism de acţiune, acidul nicotinic împiedică mobilizarea acizilor graşi liberi din ţesutul adipos (inhibă acumularea de adenilat ciclic, factor metabolic care activează lipoliza), micşorînd consecutiv formarea trigliceridelor în ficat; de asemenea favorizează desfacerea chilomicronilor (creşte activitatea lipoprotein-lipazei), uşurînd eliminarea trigliceridelor din sînge. Sinteza LDL este deprimată, ceea ce explică probabil scăderea colesterolemiei.

Reacţiile adverse sînt frecvente: congestia pielii, prurit (se atenuează de obicei cu timpul), vomă, diaree, mai rar ulcer gastroduodenal. Funcţia ficatului poate fi afectată (icter, diminuarea clearance-ului BSP,

Scanned with OKEN Scanner

pozitivarea transaminazelor serice); uneori toleranța la glucoză scade și apare hiperglicemie, uricemia poate crește. În general acidul nicotinic, în dozele mari necesare, este greu suportat de bolnavi, fapt pentru care utilizarea lui este limitată la cazurile de hiperlipoproteinemie care nu pot fi rezolvate prin alte mijloace terapeutice.

Acidul nicotinic se administrează oral, 1,5—6 g/zi, fracționat în 3—4 prize, imediat după mese.

Colestiramina (*cholestyramine*) este o rășină bazică schimbătoare de anioni. Administrată oral, nu se absoarbe, fixează acizii biliari, împiedicîndu-le reabsorbția (ciclul enterohepatic) și crescîndu-le eliminarea prin scaun. Conescutiv, o cantitate mai mare de colesterol endogen este folosită pentru sinteza acizilor biliari, ceea ce duce la scăderea colesterolemiei. La aceasta contribuie, în măsură mai mică, diminuarea absorbției intestinale a colesterolului (prin lipsa acizilor biliari).

Colestiramina este utilă în tipurile de hiperlipoproteinemie cu valori crescute ale LDL și colesterolului — tipul II a și b — unde provoacă după primele 2 săptămîni de tratament scăderi semnificative ale colesterolemiei (în jurul a 25%). O altă indicație este icterul colestatic cu obstrucție biliară parțială, unde atenuează pruritul provocat de excesul de săruri biliare.

Dozele mari necesare, ca și caracterul nisipos al rășinii, fac administrarea neplăcută. Greața și constipația sînt relativ frecvente. Uneori apare steatoree, cu tulburarea absorbției vitaminelor liposolubile. În intestin, rășina poate fixa și diferite medicamente asociate — digitalice, diuretice tiazidice, tiroxină, fenobarbital, fenilbutazonă, anticoagulante cumarinice etc. (acestea trebuie administrate cu cel puțin o oră înainte sau 4—6 ore după colestiramină).

Colestiramina se administrează oral, 12—32 g/zi, în 3—4 prize (înainte de mese, eventual la culcare), amestecată cu apă, lapte sau sucuri.

Hormonii tiroidieni scad colesterolemia, activînd metabolismul, mai ales catabolismul colesterolului. D-tiroxina prezintă, față de hormonul natural (l-tiroxina), avantajul de a avea efect calorigen mai slab. Totuși poate agrava cardiopatia ischemică, favorizează aritmiile, provoacă uneori nervozitate, tremor, insomnie. Studii controlate au arătat o mortalitate crescută prin accidente coronariene la bolnavii sub tratament cu d-tiroxină, ceea ce face ca utilizarea terapeutică să nu fie justificată.

Estrogenii — *etinilestradiolul* — scad concentrația sanguină a LDL și colesterolemia, dar cresc, deseori, concentrația VLDL și trigliceridemia. Reacțiile adverse hormonale pot fi importante. Aceasta, alături de lipsa eficacității față de boala coronariană, fac ca folosirea în ateroscleroză să nu fie justificată.

Scanned with OKEN Scanner

28.4. ANTIGUTOASELE

Substanţele antigutoase pot acţiona patogenic, favorizînd eliminarea renală a uraţilor sau inhibînd sinteza acidului uric. O grupă de medicamente, calmantele accesului gutos, reprezintă o modalitate de tratament simptomatic.

28.4.1. URICOZURICELE

Uricozuricele sînt substanţe care *cresc eliminarea uraţilor prin urină.*

Probenecidul+ (*benemid*) este un derivat sulfonamidobenzoic. Administrat în perioadele asimptomatice dintre accesele gutoase şi în artrita cronică tofică, scade valorile uricemiei către normal, împiedică sau reduce frecvenţa acceselor, micşorează complicaţiile viscerale şi osoase. De asemenea, poate fi util în hiperuricemiile secundare (din cursul leucemiilor, după anticanceroase). Efectul, care caracterizează dozele relativ mari, se datoreşte creşterii excreţiei urinare a acidului uric, ca urmare a inhibării sistemului transportor răspunzător de reabsorbţia tubulară a acestuia. Dozele mici de probenecid (sau alte uricozurice) micşorează eliminarea acidului uric, prin inhibarea procesului de secreţie tubulară.

Probenecidul, în doze mari, inhibă secreţia tubulară a penicilinei, ceea ce duce la creşterea nivelului plasmatic al antibioticului. Acest efect este util în anumite infecţii rezistente, care necesită administrarea de doze foarte mari de benzilpenicilină. De asemenea, probenecidul deprimă transportul tubular al PAH şi PSP.

Toxicitatea este relativ mică şi reacţiile adverse sînt obişnuit minore: erupţii cutanate alergice, fenomene de iritaţie gastrointestinală (ulcerul impune prudenţă). Este posibilă favorizarea formării de calculi renali de acid uric — se administrează lichide, astfel ca volumul urinii să se menţină peste 2 l/zi, eventual se alcalinizează urina. Uneori, în primele luni de tratament, creşte frecvenţa crizelor de gută (se asociază doze mici de colchicină).

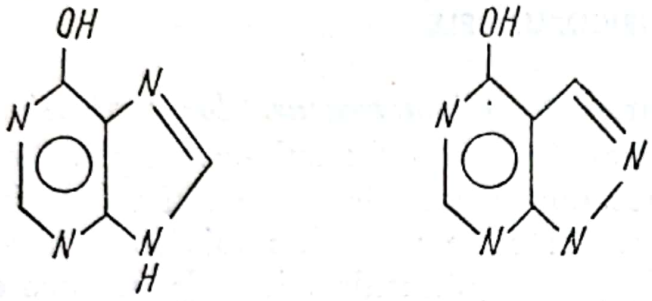
Probenecidul se administrează oral, doza obişnuită în guta cronică fiind de 500 mg de 2 ori/zi (se începe cu doze mici — 250 mg odată pe zi, timp de o săptămînă — pentru a evita o uricozurie prea mare). Creşterea penicilinemiei se realizează cu doze mari — 2 g/zi.

Sulfinpirazona (*sulfinpyrazon*), un metabolit activ al fenilbutazonei, are proprietăţi uricozurice, dar se foloseşte rar din cauza toxicităţii relativ mari.

Scanned with OKEN Scanner

Uricoinhibitorii sînt substanţe care *inhibă formarea acidului uric.*

Alopurinolul (*allopurinol, antigut, foligan, milurit, zyloric*) este un *analog al hipoxantinei* (precursor al acidului uric) obţinut prin sinteză. Administrat la bolnavii cu hiperuricemie primară sau secundară, scade concentraţia acidului uric în sînge şi diminuează eliminarea uraţilor prin urină. În guta cronică uşurează dizolvarea tofilor şi împiedică evoluţia artritei; de asemenea împiedică formarea calculilor uratici şi previne dezvoltarea nefropatiei. Efectul se datoreşte *inhibiţiei xantinoxidazei,* enzimă care fiziologic transformă hipoxantina în xantină şi pe aceasta în acid uric. Inhibiţia, competitivă pentru concentraţiile mici şi necompetitivă pentru concentraţiile mari, este legată de analogia structurală dintre alopurinol şi xantinele terminale ale sintezei acidului uric; intervine şi un metabolit al alopurinolului — *oxipurinolul* sau *aloxantina* — care inhibă necompetitiv xantinoxidaza. Sub tratamentul uricoinibitor, prin urină se elimină hipoxantină, xantină şi cantităţi relativ mici de acid uric.



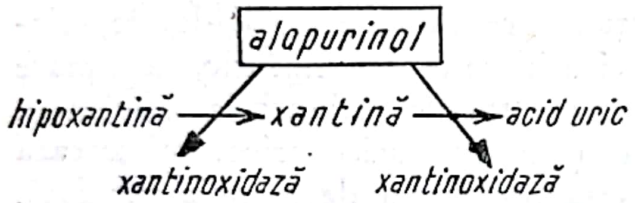


Fig. 61. Structura chimică a alopurinolului, analogia cu hipoxantina şi modul său de acţiune.

Alopurinolul este capabil să inhibe anumite enzime hepatice metabolizante pentru diferite medicamente. Semnificativă clinic este deprimarea metabolizării anticoagulantelor cumarinice, a căror activitate este corespunzător crescută. Uricoinhibitorul favorizează acumularea fierului în ficat, printr-un mecanism neprecizat; administrarea concomitentă de fier medicamentos nu este recomandabilă.

Alopurinolul este în general bine suportat. La începutul tratamentului pot surveni crize gutoase, fapt pentru care se recomandă ca în primele 3—4 luni să se asocieze doze mici de colchicină. Posibilitatea formării de calculi xantinici este minimă, totuşi în timpul tratamentului este bine să se ingereze cantităţi mai mari de lichide, eventual să se alcalinizeze urina. Ca reacţii adverse, pot apare erupţii cutanate, febră (de natură alergică), ocazional fenomene de iritaţie gastrointestinală, cefalee, ameţeli, somnolenţă. Rareori survin leucopenie sau leucocitoză şi eozinofilie; s-au semnalat cîteva cazuri de hepatotoxicitate (hepato-

Scanned with OKEN Scanner

megalie cu valori crescute ale fosfatazei alcaline şi transaminazelor serice), nevrite, deprimarea hematopoiezei. În timpul tratamentului, tabloul sanguin, funcţia hepatică şi funcţia renală trebuie controlate periodic.

Alopurinolul se administrează oral, începînd cu 100 mg/zi şi crescînd progresiv (la intervale de 3—4 săptămîni), în funcţie de valoarea uricemiei. Dozele utile sînt cuprinse între 100 mg şi 800 mg/zi (cantităţile mari sînt necesare în cazurile severe de gută sau în hiperuricemiile mari, la bolnavii cu limfoame sau leucoze, iradiaţi sau sub citotoxice). Se apreciază că alopurinolul trebuie rezervat pentru guta cronică cu nefropatie, calculi uratici, depunere de tofi sau pentru hiperuricemiile marcate, care sînt greu de controlat prin uricozurice. O indicaţie particulară o constituie sindromul Lesch-Nyhan.

28.4.3. CALMANTELE ACCESULUI DE GUTĂ

Medicamentele din această grupă sînt eficace în accesul de gută, pe care îl calmează fie datorită unor acţiuni specifice, fie prin acţiune antiinflamatorie nespecifică.

Colchicina, alcaloid din *Colchicum automnale* (brîndușa de toamnă), *linişteşte* în mod *specific accesul de gută.* Bolnavul poate umbla la cîteva ore de la începerea tratamentului, fenomenele inflamatorii sînt atenuate după circa 12 ore şi înlăturate în 2—3 zile. Alcaloidul este util şi pentru profilaxia acceselor, atunci cînd acestea sînt frecvente sau la începutul tratamentului gutei cronice cu uricozurice sau uricoinhibitoare.

Colchicina este un *toxic mitotic,* împiedicînd formarea fusului (se leagă de proteina microtubulară care intră în constituţia acestuia) şi blocînd mitoza în metafaza — nucleii devin anormali şi celulele pot muri. Dozele relativ mici, utilizate în criza gutoasă, inhibă diapedeza şi fagocitoza leucocitară. Consecutiv leucocitele nu se mai pot acumula în focarele inflamatorii generate de acumularea de cristale de urat monosodic, producerea locală de acid lactic diminuează şi depunerea uratului (favorizată de mediul acid) este oprită. Întreruperea cercului vicios, care întreţine inflamaţia acută, explică eficacitatea în criza de gută.

Toxicitatea colchicinei este *mare.* Dozele utilizate în accesul gutos pot provoca greaţă, vomă, diaree, colici, fenomene de gastroenterită acută. În administrare cronică, poate deprima hematopoieza, cu risc de agranulocitoză şi anemie aplastică.

Colchicina se foloseşte obişnuit pe cale orală. În criza de gută se administrează iniţial 1 mg, apoi cîte 0,5 mg la fiecare 2—3 ore, pînă la liniştirea simptomelor sau apariţia fenomenelor de iritaţie digestivă (fără a depăşi 6—7 mg/zi); la nevoie se poate injecta intravenos, în

Scanned with OKEN Scanner

doză unică de 2 mg. În scop profilactic, se administrează oral 0,5—1,2 mg/zi. Este necesară multă prudenţă la bolnavii bătrîni, la cei debilitaţi, la cardiaci, renali, la cei cu suferinţe gastrointestinale.

Fenilbutazona^{+} (*phenylbutazon, butazolidin*), un derivat de pirazol cu acţiune antiinflamatorie marcată, este utilă în accesul de gută. Se administrează oral, 800 mg în prima zi, 600 mg în a doua şi 300 mg în a treia zi (fracţionat la mese). Deşi are proprietăţi uricozurice, nu poate fi folosită în artrita gutoasă cronică, deoarece tratamentul îndelungat provoacă frecvent efecte nedorite importante.

Indometacina (*indomethacin, indocid*) are acţiune antiinflamatorie intensă, pentru care este utilă în accesul de gută. Se administrează oral, 50 mg de 3—4 ori pe zi. Folosită îndelungat provoacă frecvent efecte nedorite importante.

28.5. MEDICAŢIA HIPOAMONIEMIANTĂ

O serie de substanţe sînt capabile să scadă nivelul crescut al amoniului din sînge, fiind recomandate în *tratamentul encefalopatiei hepatice*. Efectul se datoreşte fie *diminuării producerii şi absorbţiei amoniului din intestin*, fie *detoxificării amoniului acumulat în organism*. Medicaţia hipoamoniemiantă este eficace în oarecare măsură atunci cînd coma hepatică a fost declanşată prin intervenţia unor factori exogeni — sîngerare digestivă, regim hiperproteic; coma datorită evoluţiei progresive a insuficienţei hepatocelulare, fără alţi factori supraadăugaţi, este de regulă mai puţin sau deloc influenţată.

Neomicina, administrată oral, micşorează marcat cantitatea de germeni din intestin, interesînd mai ales bacteriile coliforme, care produc cantităţi mari de amoniu din proteine şi uree. Folosirea prelungită de doze mari poate fi cauză de disbacterie şi suprainfecţii intestinale cu germeni rezistenţi. Deşi absorbţia din intestin este minimă, la bolnavii cu insuficienţă renală pot apare fenomene ototoxice şi nefrotoxice. Dozele de neomicină recomandate sînt de 6—12 g/zi, timp de 1—2 zile sau pînă la ameliorarea stării clinice; în continuare se reduce la 1—4 g/zi, sau se întrerupe (după caz). *Kanamicina* este o alternativă pentru neomicină.

Lactuloza este un dizaharid sintetic care, ajuns în colon ca atare, suferă un proces de fermentaţie bacteriană, modificînd flora şi crescînd aciditatea locală; consecutiv este micşorată cantitatea de amoniu produsă şi absorbită din intestin. În encefalopatia hepatică se administrează în doze de 50—100 g/zi. Lactuloza se foloseşte şi ca laxativ, 2,5—20 g/zi.

Acidul glutamic (*acidum glutamicum, glutarom*$^{+}$) serveşte ca substrat pentru detoxificarea amoniului acumulat în organism. În encefalo-

Scanned with OKEN Scanner

patia hepatică se introduce la început în perfuzie intravenoasă — 29 g glutamat de sodiu (corespunzător la 25 g acid glutamic) în 1000 ml soluţie glucozată 5 sau 10%, perfuzată în timp de 4 ore (la nevoie doza se mai poate repeta odată în decurs de 24 de ore). După ce bolnavul îşi recapătă cunoştinţa se trece la administrarea orală de acid glutamic, 5—12 g/zi, fracţionat. Ca reacţii adverse, injectarea intravenoasă prea rapidă poate provoca congestie, salivaţie, vomă. Cantitatea mare de ioni de sodiu (170 mEq pentru 29 g glutamat de sodiu) poate fi cauză de dezechilibru electrolitic sever, cu alcaloză şi hipokaliemie. Acidul glutamic este recomandat şi în micul rău epileptic. De asemenea poate fi încercat la oligofreni, în nevroza astenică, în surmenajul psihic. Eficacitatea pentru aceste indicaţii este discutabilă.

Arginina (*l-arginine hydrochloride*) este alt aminoacid folosit în coma hepatică, pentru detoxificarea excesului de amoniac. Se administrează în perfuzie intravenoasă, 20 g în 500—1000 ml soluţie glucozată 5% sau 10%, introdusă în decurs de 4 ore. Excesul de ioni de clor poate fi dăunător, mai ales în caz de acidoză hipercloremică sau la bolnavii cu insuficienţă renală.

28.6. ENZIMELE FOLOSITE CA MEDICAMENT

Tripsina şi chimotripsina (*alfachimotripsină*$^+$) sînt *enzime proteolitice* active la pH alcalin. Preparatele folosite terapeutic se obţin din pancreasul de mamifere.

Aplicate (sub formă de soluţie tamponată) pe plăgi sau alte leziuni cutanate, provoacă liza şi eliminarea ţesuturilor necrozate, lichefierea cheagurilor de sînge şi a depozitelor de fibrină, digestia puroiului. Secreţiile bronşice purulente pot fi fluidificate, cînd preparatele enzimatice sînt instilate local sau inhalate sub formă de aerosoli. În chirurgia oculară, zonuliza enzimatică uşurează extragerea cristalinului. Celulele vii nu sînt distruse, deoarece proteinele native sînt mai rezistente decît cele denaturate. Efectul local este mult diminuat cînd în sînge există un titru mare de inhibitori specifici.

Tripsina şi chimotripsina, administrate oral sau injectate, au efect antiinflamator sistemic, dar acesta este slab pentru dozele terapeutice. Au fost recomandate în contuzii, dermatoze inflamatorii şi în alte situaţii în care persistenţa edemului sau a hematomului este cauză de durere şi întîrzie vindecarea. Efectul favorabil s-ar datora depolimerizării fibrinei care blochează capilarele, cu restabilirea consecutivă a permeabilităţii vaselor şi favorizarea resorbţiei exsudatului.

Scanned with OKEN Scanner

Ca efecte nedorite, aplicarea pe plăgi poate fi urmată de senzaţie de arsură şi prurit, iar aerosolii provoacă uneori răguşeală, tuse, expectoraţie sanguinolentă. Reacţiile alergice, posibile, sînt periculoase mai ales pentru preparatele injectabile.

Streptokinaza şi streptodornaza sînt *enzime proteolitice* produse de anumiţi streptococi hemolitici. Streptokinaza favorizează activarea plasminei, endopeptidază fibrinolitică. Streptodornaza acţionează direct, depolimerizînd acizii dezoxiribonucleici. Celulele vii nu sînt lezate. Aplicate (sub formă de soluţie tamponată) sau injectate local, enzimele fluidifică şi favorizează drenarea cheagurilor de sînge şi a depozitelor de fibrină sau puroi. Efectul este util în caz de plăgi infectate, hemotorax, empiem, diferite supuraţii cronice etc.

Asociaţia streptokinază-streptodornază (*varidase*), administrată pe cale generală, oral sau în injecţii intramusculare, are acţiune antiinflamatorie, folosită în edemele traumatice sau infecţioase. Acest efect sistemic este slab pentru dozele terapeutice.

Ca reacţii adverse, injectarea intracavitară este uneori urmată de reacţii toxice, febrile, datorite pirogenilor prezenţi în preparatul medicamentos sau eliberaţi prin proteoliză — este necesară evacuarea revărsatului în primele ore după injecţie. Tratamentul hemotoraxului sau empiemului cuprins într-un spaţiu limitat impune drenarea exsudatului lichefiat, deoarece volumul acestuia poate creşte. Sînt posibile hemoragii secundare. Diseminarea infecţiei locale este favorizată — enzimele sînt contraindicate în infecţiile acute, iar folosirea impune protecţia cu antibiotice. Reacţiile alergice sînt rare, dar necesită prudenţă.

Hialuronidaza (*tilase*$^+$), sau factorul de difuziune, este o *enzimă mucolitică* care depolimerizează acidul hialuronic, permeabilizînd ţesutul conjunctiv. Se adaugă soluţiilor injectate subcutanat, pentru a le grăbi absorbţia; aceasta este util mai ales la copiii mici, la care perfuzia intravenoasă nu este posibilă. Edemul provocat de contuzii se resoarbe mai repede dacă se introduce enzima local.

Hialuronidaza nu se injectează în ţesuturi infectate sau în tumori, deoarece favorizează diseminarea germenilor patogeni şi a celulelor canceroase. Reacţiile alergice sînt rare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ANDERSON B., LARSSON S. — Physiological and pharmacological aspects of the control of hunger and thirst, *Pharmacol. Rev.*, 1961, *13*, 1; ANDRONESCU N.— Indicaţii actuale ale substanţelor anabolizante, *Viaţa med.*, 1970, 4, 179; AZARANOFF D. L. — Individualization of treatment of hyperlipoproteinemic disorders, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, *58*, 5, 1129; BERCZELLER P. H., KUPPERMAN H. S. — The anabolic steroids, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1960, *1*, 464; BRAUNSTEIN J. — Management

Scanned with OKEN Scanner

of the obese patient, *Med. Clin. N. Amer.*, 1971, *55*, 2, 391; COLMAN R. W. — Proteolitic enzymes in clinical medicine, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1965, *6*, 598; DOCZY P., VARADI C., BARTEL GH., RONA L., SASS I. — Terapeutica obezităţii, *Med. Internă*, 1965, 7, 771; DOBRESCU D. — Tripsina şi chimotripsina, *Med. Internă*, 1965, 9, 1123; ESCOUSSE A., JOFFRAIN C. — Utilisation rationelle des hypolipoproteinemiants, *Rev. Med. Dijon*, 1973, *8*, 9, 631; HAVEL R. J., KANE J. P. — Drugs and lipid metabolism, *A. Rev. Pharmacol.*, 1973, *13*, 287; KRAKOFF I. H. — Clinical pharmacology of drugs wich influence uric acid production and excretion, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1967, *8*, 124; LEVY R. I., MORGANROTH J., RIFKIND B. M. — Treatment of hyperlipidemia, *N. Engl. J. Med.*, 1974, *290*, 1295; MIKKELSEN W. M., ROBINSON W. D. — Physiologic and biochemical basis for the treatment of gout and hyperuricemia, *Med. Clin. N. Amer.*, 1969, *53*, 1331; NEGOIŢĂ C. I. — Tratamentul medicamentos al aterosclerozei, *Med. Internă*, 1971, *23*, 3, 325; OWEN W. R. — Efficacy of drugs lowering blood cholesterol, *Med. Clin. N. Amer.*, 1964, *48*, 3, 347; YU T. F. — Milestones in treatment of gout, *Am. J. Med.*, 1974, *56*, 676.

29. FACTORII FOLOSIŢI PENTRU REECHILIBRAREA MEDIULUI INTERN

În această grupă sînt cuprinse soluţiile coloidale şi soluţiile de cristaloizi indicate pentru refacerea volemiei, soluţiile saline necesare înlocuirii lichidului extracelular sau reechilibrării ionice şi preparatele alcalinizante sau acidifiante utile pentru restabilirea echilibrului acido-bazic. Dozarea acestor factori de refacere şi susţinere a homeostaziei trebuie făcută cu grijă, ţinînd seama de indicii clinici şi de laborator ai dezechilibrului hidric, electrolitic sau acidobazic.

29.1. SUBSTITUENŢII COLOIDALI DE PLASMĂ

O serie de soluţii coloidale, introduse în circulaţie, provoacă expansiunea lichidului intravascular — de unde şi denumirea de *„plasma expander"* —, refăcînd volemia.

Dextranii sînt polizaharide formate din molecule de glucoză sub acţiunea unor bacterii. Se folosesc **dextranul 70**$^{+}$ (*macrodex*), cu o greutate moleculară medie 70 000 şi **dextranul 40** (*rehomacrodex*), cu greu-

Scanned with OKEN Scanner

tate moleculară medie 40 000, primul în soluţie 6%, cel de al doilea în soluţie 10%.

Administraţi în colapsul hipovolemic, cresc presiunea arterială către normal, măresc debitul cardiac şi întoarcerea venoasă, reduc rezistenţa periferică şi scad timpul de circulaţie. În cazul dextranului 70 creşterea volumului sanguin este ceva mai mare decît ar corespunde cantităţii perfuzate şi se menţine pînă cînd mecanismele fiziologice compensează pierderea de plasmă sau sînge. Pentru dextranul 40 creşterea de volum este dublă, dar scade după 3—4 ore pînă la valoarea corespunzătoare cantităţii perfuzate.

Pe lîngă *efectul de volum,* dextranul 40 ameliorează circulaţia capilară şi oxigenarea tisulară prin desfacerea pachetelor de hematii care blochează microcirculaţia în şoc — *efect anti-sludging.* Aceasta se datoreşte, în parte, acţiunii coloidosmotice intense, care atrage în vase lichidul interstiţial, diminuînd hematocritul şi vîscozitatea şi dilatînd pasiv capilarele. Deplasarea lichidului interstiţial face necesară, în cazul perfuzării de cantităţi mari de dextran 40, asigurarea echilibrului hidric şi electrolitic. Dextranii, mai ales dextranul 70, au *efect antitrombotic,* datorită în principal reducerii adezivităţii plachetelor.

Dextranii se metabolizează şi se excretă în întregime; pragul renal este la g.m. 50 000.

Preparatele folosite terapeutic actualmente nu au proprietăţi antigenice semnificative. Reacţiile alergice, rare, pot apare la prima administrare, legat de prezenţa unor anticorpi formaţi sub influenţa dextranilor conţinuţi uneori în zahărul alimentar sau de origine microbiană. S-au descris modificări tubulare reversibile, „nefroză osmotică", care nu tulbură funcţia renală. Viteza de sedimentare creşte uşor după perfuzia cu dextran 70 şi scade după cea cu dextran 40.

Dozele recomandate sînt în funcţie de valoarea volemiei. Obişnuit se perfuzează, în prima zi, circa 1000 ml (fără a depăşi 20 ml/kg), apoi în continuare cel mult 5 zile, fără a depăşi 10 ml/kg şi zi. Este necesară prudenţă pentru a evita supraîncărcarea circulatorie, periculoasă mai ales la cardiaci. În urma perfuziei, hemoglobina nu trebuie să scadă sub 10 g%. Soluţia coloidală trebuie să conţină un adaos de electroliţi în proporţii fiziologice, indispensabili reechilibrării.

Dextranii sînt indicaţi în şocul hipovolemic. Sînt de ales pentru a înlocui pierderi de plasmă sau sînge de 1 000—1 500 ml (cu condiţia ca bolnavul să nu fi prezentat anterior anemie, iar respiraţia să fie adecvată); pentru pierderi mai mari este necesară suplimentarea cu sînge. În intervenţiile chirurgicale majore, unde pierderea de sînge este previzibilă, perfuzia se începe odată cu anestezia generală, pentru a evita hipovolemia. Dextranul 70 este util şi pentru profilaxia şi tratamentul complicaţiilor tromboembolice.

Scanned with OKEN Scanner

Gelatina este o slecorproteidă naturală. Se foloseşte sub forme modificate (care nu au fost riguros definite fizico-chimic): *oxipoligelatina* (*gelifundol*), *gelatina fluidă modificată* (*plasmagel*) şi *gelatina cu molecule legate transversal prin punţi de uree* (*gelofusin*$^+$, *haemaccel*). Pentru 70—90% dintre molecule greutatea se situează sub pragul renal, majoritatea eliminîndu-se în cîteva ore. Efectul de volum este relativ mic şi scade repede. Eficacitatea în şoc este mediocră.

Preparatele de gelatină nu au practic proprietăţi antigenice în condiţii clinice (cu excepţia oxipoligelatinei, uneori slab antigenică), reacţiile alergice fiind foarte rare. Gelatinele provoacă creşterea diurezei, dar nu sînt toxice pentru rinichi. Viteza de sedimentare este mărită (mai mult pentru oxipoligelatină). Gelatina fluidă modificată are dezavantajul de a gelifica la 7—10°.

29.2. SOLUŢIILE SALINE, SOLUŢIILE CU POTASIU, PREPARATELE DE CALCIU

29.2.1. SOLUŢIILE SALINE

Clorura de sodiu, în soluţii apoase, se foloseşte pentru completarea lichidului extracelular, a sării şi apei din organism.

Soluţia salină izotonă, denumită impropriu *ser fiziologic,* conţine NaCl 0,9%, adică aproximativ 155 mEq Na^+ şi Cl^- la 1000 ml. Este utilizată pentru completarea lichidului extracelular, atunci cînd nu pot fi ingerate lichide, ca şi pentru creşterea de urgenţă a masei sanguine (în ultimul caz are dezavantajul că se menţine intravascular numai pentru scurt timp). Cantitatea necesară substituirii pierderii zilnice este de cel puţin 500 ml, împreună cu 1—1,5 l soluţie glucozată 5%. La copiii mici soluţia fiziologică se poate injecta subcutanat (împreună cu hialuronidază).

Soluţia salină izotonă are oarecare potenţial acidifiant, datorită aportului unui plus de ioni de clor (lichidul extracelular conţine 110 mEq Cl^- la 1000 ml). Pentru a evita acidoza, se recomandă, în cazul tratamentului prelungit, asocierea de lactat de sodiu (1 parte soluţie 1/6 molar la 2 părţi soluţie salină izotonă).

Soluţia salină hipertonă 3%, conţinînd cîte 513 mEq de Na^+ şi Cl^- la 1 000 ml, se injectează intravenos atunci cînd s-a pierdut sare în exces faţă de apă, fiind de ales în stările de hiponatriemie severă. Trebuie folosită cu prudenţă, ţinînd seama de pericolul supraîncărcării, creşterii presiunii arteriale şi declanşării insuficienţei cardiace. Supradozarea provoacă edeme (periferice, pulmonar, cerebral), diaree, greaţă, vomă, hiperpnee, convulsii.

Scanned with OKEN Scanner

Soluția salină hipotonă 0,45%, în asociație cu glucoza (2,5 sau 5%), este indicată pentru completarea apei cu menținerea unor concentrații fiziologice de sare. Glucoza acționează ca factor nutritiv.

Soluțiile echilibrate, așa-numite *fiziologice*, conțin principalii ioni în concentrațiile normale din plasmă. *Soluția Ringer* cuprinde Na^+, Cl^-, K^+ și Ca^{2+}. *Ringerul lactat* conține un plus de Na^+ sub formă de lactat, pentru a echilibra excesul de Cl^-. Perfuziile cu cantități depășind de 2—3 ori pierderea de sînge sînt utile în șocul hipovolemic.

29.2.2. SOLUȚIILE DE POTASIU

Clorura de potasiu se folosește pentru profilaxia și tratamentul deficitului de potasiu. În situațiile acute se introduce în perfuzie intravenoasă soluția conținînd 40 mEq (circa 3 g) la 1 litru, cel mult 20mEq/oră și 80 mEq/zi.

Clorura de potasiu se poate administra și pe cale orală, în scop profilactic sau cînd deficitul ionic este mic sau cronic. Dozele utile sînt de 1—10 g/zi (după caz), sub formă de pulbere sau de soluție aromatizată. Comprimatele sau drajeurile trebuie evitate, deoarece pot produce leziuni ale mucoasei, mai ales ulcerații intestinale.

Toxicitatea sărurilor de potasiu este mică. Injecțiile intravenoase pot însă deprima chiar opri inima, ceea ce impune multă prudență atunci cînd se folosește această cale de administrare. Insuficiența renală crește considerabil riscul hiperkaliemiei și al reacțiilor toxice.

Fosfatul de potasiu, 60 mEq/l, este avantajos pentru a corecta deficitul ionic intracelular, deoarece fosfatul este o componentă obișnuită a acestui mediu.

Acetatul de potasiu, 40 mEq/l, este de ales în condiții de acidoză, cu retenție de ioni de clor sau fosfat.

29.2.3. PREPARATELE DE CALCIU

Preparatele de calciu corectează hipocalcemia prin hipoparatiroidism și împiedică tetania, ca și alte fenomene asociate hipocalcemiei. De asemenea sînt utile pentru tratamentul stărilor de demineralizare a oaselor — osteomalacie, rahitism — consecutive deficitului de calciu și vitamină D. Deși are probabil rol în menținerea integrității membranelor, inclusiv a celor capilare și intervine în procesul de coagulare, calciul nu s-a dovedit real eficace în stările hemoragice.

Supradozarea provoacă hipercalcemie cu anorexie, oboseală, mialgii și artralgii, greață, vomă, sete, bradicardie și aritmii, depunere de calciu în rinichi cu afectarea funcției renale (pierderea capacității de concentrare). Preparatele administrate oral pot fi cauză de constipație.

Scanned with OKEN Scanner

Calciul se absoarbe parţial din intestin — circa 1/3 din cantitatea administrată — prin intervenţia unui mecanism transportor activ. În rinichi este filtrat glomerular şi în parte reabsorbit tubular. Vitaminele D şi hormonul paratiroidian îi favorizează absorbţia intestinală şi îi micşorează eliminarea urinară. Glucocorticoizii şi dozele mici de calcitonină inhibă absorbţia intestinală a calciului; citratul, oxalatul şi probabil fosfatul, care formează complexe sau săruri insolubile cu calciul, îi diminuează de asemenea absorbţia.

Clorura de calciu conţine 20% calciu. Se administrează oral — *clorocalcin*$^+$ —, doza obişnuită fiind de 6—8 g/zi, fracţionat, cu lapte (pentru a evita iritarea mucoasei digestive). Pe calea intravenoasă se foloseşte obişnuit soluţia 10% — *clorură de calciu*$^+$ (care conţine 1,36 mEq Ca^{2+}/ml); injecţia trebuie făcută strict intravenos, foarte lent (0,5 ml/minut), 5—20 ml. Injectarea rapidă provoacă senzaţie de căldură excesivă, sudoraţie, paloarea feţei, colaps, chiar oprirea inimii. Clorura de calciu nu se injectează subcutanat sau intramuscular, deoarece produce iritaţie intensă şi necroză.

Gluconatul de calciu conţine calciu 9%. Se administrează oral — *gluconat de calciu*$^+$ *tablete* de ciocolată, *calciu granulat*$^+$ — 15 g/zi, fracţionat. Preparatele injectabile — *gluconat de calciu*$^+$ *fiole* — constau în soluţie 10% (conţine 0,45 mEq Ca^{2+}/ml); se injectează intravenos, lent, 5—20 ml, fiind de ales în tetania severă. Injectarea intramusculară trebuie evitată, mai ales la copiii mici, deoarece poate fi cauză de abcese.

Lactatul de calciu$^+$ conţine calciu 13%. Se administrează oral, 8 g/zi, fracţionat la mese. Asocierea de lactoză creşte absorbţia.

29.3. FACTORII DE REECHILIBRARE ACIDOBAZICĂ

29.3.1. MEDICAŢIA ALCALINIZANTĂ

Bicarbonatul de sodiu se foloseşte larg ca sare alcalinizantă, avînd acţiune promptă. În acidoza severă se administrează intravenos sub formă de *soluţie izotonă* 1,3%, aproximativ 1/6 molar (conţine circa 0,15 mEq/ml); *soluţiile hipertone* 3—4,5% (ultimul procent corespunde la 1 mEq/ml) sînt indicate atunci cînd este necesară restricţia apei. Doza se stabileşte obişnuit cu aproximaţie, în funcţie de determinările de laborator; cantitatea necesară se poate aprecia după formula: diferenţa între conţinutul de HCO_3^- total normal şi cel al bolnavului, înmulţit cu 1/2 greutatea corporală. Riscul de supradozare, cu acidoză metabolică, este mai mare în prezenţa deficitului de potasiu, iar coexistenţa hipocalcemiei favorizează apariţia spasmelor musculare.

Scanned with OKEN Scanner

În cazurile cronice, de exemplu în insuficiența renală cronică stabilă, pentru corectarea acidozei se recomandă bicarbonat de sodiu pe cale orală — *bicarbonat de sodiu* C^+, inițial 10 g/zi (circa 120 mEq), apoi 5g/zi.

Lactatul de sodiu$^+$ aduce în organism ioni de Na cu acțiune alcalinizantă și ioni lactat, care sînt metabolizați. Este mai avantajos metabolic decît bicarbonatul de sodiu, cu excepția situațiilor cînd cataboliza-rea lactatului este deficitară (de ex. la bolnavii în stare foarte gravă). Transformarea în bicarbonat necesitînd 1—2 ore, pentru realizarea unui efect rapid este necesară injectarea de bicarbonat de sodiu. Lactatul de sodiu se folosește obișnuit sub formă de *soluție izotonă*, 1/6 molar (conține lactat de sodiu 1,75—1,95%, respectiv 0,167 mEq Na^+/ml); 1 litru de soluție 1/6 molar este potențial echivalent cu 730 ml soluție izotonă de bicarbonat de sodiu ca efect neutralizant și cu 600 ml soluție 5% de glucoză ca efect anticetogen. Se introduc intravenos 60 ml/kg pentru tratamentul acidozei; viteza de injectare nu trebuie să depășească 300 ml/oră. *Soluția hipertonă*, molară, este utilă în caz de acidoză severă, cînd este necesară restricția de apă.

Trometamolul (*trometamolm, tromethamine, THAM*) este un aminoalcool cu proprietăți alcalinizante marcate, care funcționează ca sistem tampon extra și intracelular. Este de ales în acidoza acută (care nu răspunde la tratamentul obișnuit sau cînd aportul de sodiu trebuie evitat) și pentru combaterea acidozei intracelulare ischemice, în cursul transplantării de organe. Se folosește sub formă de soluție 0,3 molar, care conține 36 g/litru; doza recomandată este de 300—500 mg trometamol/kg, injectate intravenos în timp de cel puțin o oră. Deoarece creșterea pH-ului sanguin deprimă respirația, utilizarea în acidoza respiratorie acută impune uneori asistarea respirației. Acidoza respiratorie cronică, uremia, sarcina, reprezintă contraindicații. Trometamolul are și acțiune diuretică osmotică.

29.3.2. MEDICAȚIA ACIDIFIANTĂ

Alcaloza metabolică acută poate fi uneori corectată prin administrarea de soluție de clorură de sodiu în cantități potrivite; în condiții subacute, cu deficit de potasiu, este necesară asocierea de clorură de potasiu.

Clorura de amoniu este indicată în alcaloza metabolică severă, atunci cînd este necesară corectarea directă a pH-ului. Acționează acidifiant prin ionii de clor, cei de amoniu fiind metabolizați. Se injectează intravenos, 1/6 molar în soluție salină izotonă. Administrată oral, 2 g/zi, clorura de amoniu acidifică urina, fiind utilă în infecțiile urinare și în unele intoxicații medicamentoase — favorizează eliminarea medicamentelor bazice (amfetamina, petidina) — ca și în intoxicația cu plumb.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BLEICH H. L., SCHWARTZ W. B. — Tris buffer (THAM), *New Engl. J. Med.*, 1966, *274*, 782; GAUER O. H., HENRY J. P. — Circulatory basis of fluid volume control, *Physiol. Rev.*, 1963, *43*, 423; GRUBER U. F. — Blood replacement, Springer, Berlin, 1969; MAXWELL M. H., KLEEMAN C. R. — Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism, McGraw-Hill, New-York, 1972; MUŞETEANU C., POPESCU O. — THAM, antiacidotic major, *Viaţa med.*, 1966, 14, 981; SCHWARTZ W. B., WATERS W. C. — Lactat versus bicarbonat, *Am. J. Med.*, 1962, *32*, 831; SUNDERMAN F. W. — Clinical pathology of the serum electrolytes, Thomas, Springfield, 1966.

30. ANESTEZICELE LOCALE

O serie de substanţe sînt capabile să *suprime reversibil sensibilitatea dureroasă* într-un anumit teritoriu, prin *acţiunea locală* asupra terminaţiilor şi fibrelor senzitive. Ele împiedică recepţia şi transmisia impulsului nervos.

Anestezicele locale acţionează asupra tuturor fibrelor nervoase. Cele mai sensibile sînt fibrele subţiri amielinice — senzitive, vegetative — care prezintă o suprafaţă mare de contact şi sînt lipsite de învelişul impermeabil la moleculele anestezice. Fibrele motorii, voluminoase, mielinice, sînt mai greu afectate. Aplicarea substanţei active pe un nerv mixt provoacă iniţial insensibilitate dureroasă, termică, tactilă şi vasodilataţie în teritoriul respectiv, apoi dispar celelalte senzaţii şi, în cele din urmă, se produce paralizie motorie; revenirea se face în ordine inversă. Folosirea de concentraţii mici permite realizarea anesteziei fără interesarea motilităţii.

Anestezicele locale cuprind în moleculă o extremitate hidrofilă, reprezentată de o grupare amino şi o extremitate hidrofobă, reprezentată de un radical aromatic, reunite printr-un lanţ scurt, de obicei esteric sau amidic. Ele sînt folosite obişnuit sub formă de săruri, care sînt solubile în apă. În ţesuturi, datorită pH-ului slab alcalin şi a sistemelor tampon, se eliberează baza liposolubilă, capabilă să pătrundă prin membrana fibrelor nervoase; intensitatea de acţiune a anesteziceloreste mult diminuată în zonele inflamate sau infectate, unde pH-ul acid nu permite

Scanned with OKEN Scanner

eliberarea bazei. Moleculele de anestezic intră în membrana fibrelor nervoase, unde amina suferă probabil un proces de cuaternarizare. Ele se intercalează printre moleculele fosfolipidice organizate din structura membranei neuronale, cu capătul hidrofob înspre interior şi cel hidrofil, polar, înspre suprafeţe. Corespunzător este modificat gradientul de fluiditate al membranei, crescînd fluiditatea suprafeţelor hidrofile, care normal sînt mai rigide decît interiorul hidrofob. Consecutiv, este micşorată capacitatea de transport membranar al ionilor de sodiu, ceea ce îngreunează depolarizarea generatoare a impulsului propagat. Această acţiune, nespecifică, explică de ce anestezicele locale cresc pragul excitabilităţii electrice a nervilor, scad viteza de creştere a potenţialului de acţiune, încetinesc propagarea impulsului, şi, în final, blochează conducerea impulsului nervos.

Parte din anestezicele locale, aplicate pe mucoase sau pe suprafaţa corneei, pot pătrunde pînă la terminaţiile senzitive, realizînd *anestezia de suprafaţă* sau *de contact*. Aceasta permite calmarea durerilor şi face posibile anumite intervenţii chirurgicale sau manevre endoscopice. Alte anestezice sînt active numai injectate în imediata apropiere a formaţiunilor nervoase. În cazul *anesteziei prin infiltraţie*, soluţia se injectează strat cu strat în ţesuturi. Cînd injectarea se face în apropierea unei formaţiuni nervoase mari — trunchi, plex, rădăcini spinale — se obţine *anestezia regională*. *Anestezia tronculară* este un procedeu util atît chirurgical cît şi în diferite afecţiuni medicale, pentru calmarea durerii, suprimarea controlului nervos al unor organe sau efecte trofice. *Rahianestezia*, sau anestezia subarahnoidiană, interesează rădăcinile spinale. Substanţa activă se introduce prin puncţie rahidiană (T_8—L_2) în LCR; nivelul anesteziei, care trebuie să se ridice atît cît este necesar pentru intervenţia chirurgicală fără pericol de deprimare respiratorie sau hipotensiune, poate fi controlat prin modificarea volumului şi densităţii soluţiei, a vitezei de introducere şi prin poziţia bolnavului. *Anestezia epidurală* interesează tot rădăcinile nervoase, fiind folosită uneori în obstetrică.

Relaxarea şi paralizia motorie, care pot însoţi anestezia, sînt utile pentru chirurg, dar uneori limitează posibilitatea de cooperare a bolnavului, sau pot fi cauză de deprimare respiratorie. Vasodilataţia, care urmează blocării fibrelor vegetative simpatice, este avantajoasă la anumiţi bolnavi, dar, în cazul rahianesteziei (cînd aceasta se ridică la un nivel prea înalt), poate da naştere la accidente.

Intoxicaţia acută survine mai frecvent atunci cînd soluţia anestezică este aplicată în cantitate mare pe diferite mucoase (nazală, faringiană, traheobronşică, genitourinară), mai ales cînd acestea sînt inflamate (ceea ce uşurează absorbţia). Injectarea intravenoasă accidentală este o altă cauză, relativ frecventă, de accidente. La cantităţi de anestezic egale, concentraţiile mari sînt mai toxice decît cele mici. Simptomele intoxi-

Scanned with OKEN Scanner

caţiei constau în fenomene de excitaţie centrală (nelinişte, tremor, convulsii clonice), urmate de deprimare; moartea poate surveni prin paralizie respiratorie centrală sau prin colaps cardiovascular, datorit opririi inimii sau fibrilaţiei ventriculare.

Reacţiile adverse de tip alergic — erupţii cutanate, accese de astm bronşic, chiar şoc anafilactic — sînt relativ rare; frecvenţa lor este ceva mai mare la compuşii de tip esteric decît la cei de tip amidic.

Uneori efectele nedorite sînt consecinţa manevrelor de anestezie. Rahianestezia poate fi urmată de hipotensiune şi cefalee; sînt posibile şi leziuni neurologice. La bolnavii anxioşi pot fi declanşate reflexe vegetative cardioinhibitorii şi hipotensive, chiar lipotimie.

30.1. COCAINA

Cocaina, alcaloid conţinut în frunzele de *Erythroxylon coca* (arbust originar din Peru), are structură esterică, fiind benzoatul metilecgoninei.

Acţiunea anestezică locală este *intensă şi relativ durabilă*, menţinîndu-se aproximativ 2 ore. Alcaloidul este activ ca *anestezic de suprafaţă*.

Cocaina are efecte generale importante. Provoacă *vasoconstricţie*, tahicardie şi midriază, prin *acţiune simpatomimetică*. Vasoconstricţia întîrzie absorbţia de la locul aplicării, prelungind anestezia locală; de asemenea diminuează toxicitatea, deoarece nu permite alcaloidului să treacă în cantităţi mari în circulaţia generală. Dozele mici de cocaină provoacă *stimulare psihomotorie*, cu creşterea funcţiilor mintale şi îndepărtarea senzaţiei de oboseală fizică.

Intoxicaţia acută poate apare chiar la cantităţi relativ mici — 20 — 50 mg — mai ales cînd anestezicul se aplică, necontrolat, pe mucoasa inflamată a căilor respiratorii. Dozele toxice produc nelinişte, confuzie mintală, uneori delir; respiraţia este stimulată, presiunea arterială se ridică, frecvenţa pulsului este mare, temperatura corpului creşte, pot apare convulsii. Urmează fenomene de deprimare centrală, bolnavul intră în colaps, respiraţia devine rară şi neregulată, moartea survenind prin paralizia centrilor bulbari. Persoanele indiosincrazice pot muri în cîteva minute. Administrarea prealabilă a unei doze terapeutice mari de barbiturice — de exemplu amobarbital (dormital) — are oarecare valoare profilactică. Tratamentul curativ se face prin injectarea intravenoasă, cu prudenţă, de barbiturice anestezice generale (în faza de stimulare centrală) şi administrarea de oxigen.

Aplicarea cocainei în sacul conjunctival produce uneori leziuni corneene, datorită toxicităţii celulare şi suprimării prin anestezie a reflexelor de apărare (clipire, lăcrimare). La cei care prizează cocaină timp îndelungat (cocainomani), vasoconstricţia intensă poate provoca leziuni ale mucoasei nazale, mergînd pînă la gangrena şi perforarea septului.

Scanned with OKEN Scanner

Intoxicaţia cronică cu cocaină — *cocainomania* — este caracterizată prin dependenţă psihică puternică; dependenţa fizică şi toleranţa sînt slabe. Datorită efectului euforizant marcat, intoxicatul devine sclav al drogului, fiind capabil să recurgă la acte anti-sociale pentru a-l procura. Cu timpul survine decăderea psihică şi somatică, autocontrolul nu mai funcţionează, convenţiile sociale sînt neglijate, apare o stare depresivă cu delir de persecuţie şi halucinaţii caracteristice (formicaţie), tremor, insomnie, greaţă şi vomă. Tratamentul este foarte dificil. Se recomandă întreruperea bruscă a administrării toxicului. Sindromul de abstinenţă, care se manifestă mai ales prin fenomene depresive, este de intensitate moderată.

Utilizarea terapeutică a cocainei este mult limitată de toxicitate şi de riscul dependenţei. Actualmente se foloseşte numai în ORL, ca anestezic de contact, sub formă de clorhidrat, în soluţie de 5—10%. Doza maximă pentru o dată, în aplicare locală, nu trebuie să depăşească 30 mg (conform Farmacopeii Române), adică 12 picături din soluţia 5%.

30.2 PROCAINA, LIDOCAINA ŞI ALTE ANESTEZICE LOCALE DE SINTEZĂ

Procaina^{+} (*procain, novocain*), esterul acidului p-aminobenzoic cu dietilaminoetanolul, are *acţiune anestezică locală de durată relativ scurtă* — aproximativ 20 minute. Moleculele active trec repede în circulaţie datorită vasodilataţiei locale. Asocierea cu cantităţi mici de adrenalină prelungeşte durata anesteziei şi diminuează toxicitatea generală. După injectarea soluţiei de procaină cu adrenalină, anestezia este completă în 5 minute, durează 30—60 minute, apoi diminuează treptat, dispărînd după cca. 2 ore. Procaina pătrunde greu în profunzime, acţiunea anestezică de contact fiind slabă.

Procaina, injectată intravenos, are oarecare efect analgezic, provoacă vasodilataţie şi relaxează musculatura netedă, deprimă inima şi împiedică anumite aritmii ectopice, diminuează reflectivitatea vegetativă. Aceste efecte se datoresc deprimării receptorilor din pereţii vaselor (endoanestezie?), unor acţiuni vegetativolitice şi influenţării directe a structurilor efectoare. Dozele mici, administrate timp îndelungat, ameliorează troficitatea tisulară şi pot *întîrzia procesul de îmbătrînire*. Mecanismul acestui efect nu a fost precizat; este posibil să intervină acţiunea de stabilizare a membranelor, ca şi acţiunile biochimice ale celor doi produşi de metabolism — acidul p-aminobenzoic şi dietilaminoetanolul.

Ca efecte nedorite, procaina poate fi cauză de *reacţii alergice* de tip anafilactic, relativ rare, dar uneori grave — edem laringian acut, şoc anafilactic. De aceea, înaintea utilizării se recomandă o investigare

Scanned with OKEN Scanner

anamnestică îngrijită. Intoxicaţia acută se manifestă prin convulsii, colaps, oprirea inimii, sincopă respiratorie. Dozele mari de barbiturice pot preveni convulsiile, iar barbituricele intravenoase sînt recomandate pentru tratamentul acestora.

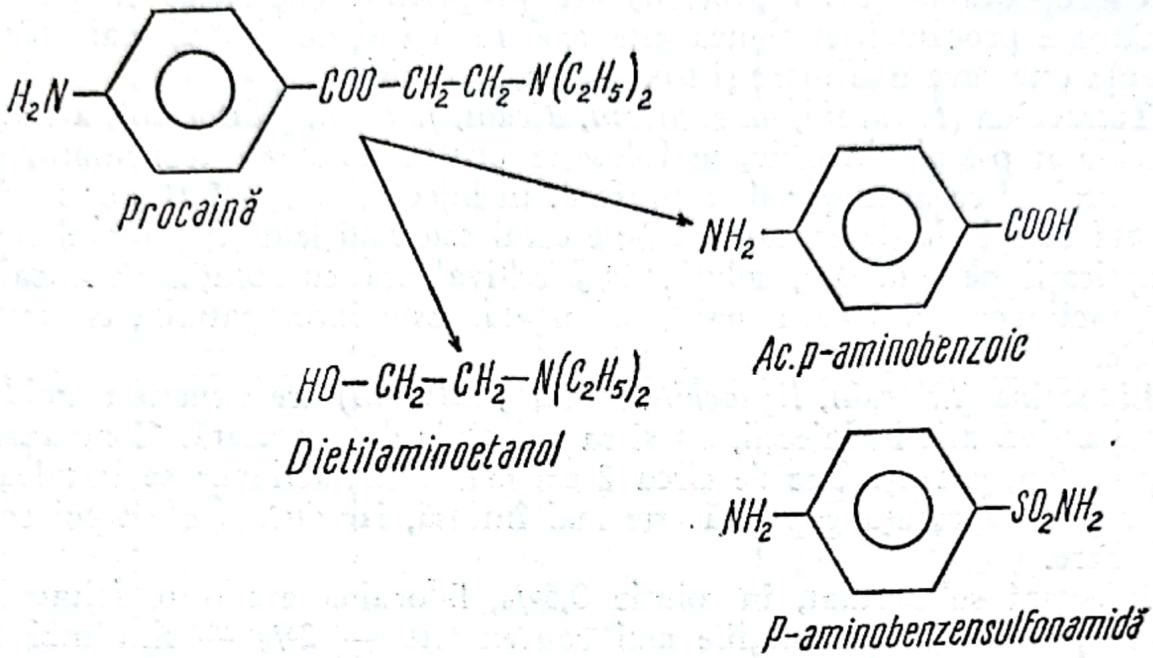


Fig. 62. Procaina şi produşii săi de metabolism. Analogia chimică între acidul *p*-aminobenzoic şi sulfamide.

Datorită eliberării metabolice de acid p-aminobenzoic procaina este incompatibilă cu sulfamidele. Nu trebuie injectată în ţesuturile infectate, deoarece acidul p-aminobenzoic este factor de creştere pentru microbi.

Alte efecte nedorite se pot datora adrenalinei, adăugată soluţiilor de procaină. Sînt posibile fenomene ischemice acute locale, mai ales cînd se injectează la nivelul degetelor (adrenalina provoacă vasoconstricţie şi creşte necesitatea de oxigen). Ca fenomene sistemice, pot surveni anxietate), tremor, paloare, palpitaţii. Asocierea adrenalinei este contraindicată la coronarieni şi la cardiaci.

Procaina se absoarbe repede de la locul injectării, menţinîndu-se timp relativ scurt la locul de acţiune. Este rapid hidrolizată în sînge de către pseudocolinesterază, ceea ce explică durata scurtă a efectelor sistemice. Cantităţile de esterază conţinute în lichidul cefalorahidian sînt foarte mici, terminarea rahianesteziei fiind în funcţie de absorbţia procainei în sînge.

Procaina se foloseşte sub formă de clorhidrat. Pentru infiltraţii se injectează soluţia 0,25—0,50%, pentru blocarea nervilor soluţia 1—2%, iar pentru rahianestezie soluţia 8%. Farmacopeea Română prevede ca doze maxime, 200 mg o dată şi 600 mg în 24 de ore, dar în general se acceptă cantităţi limită ceva mai mari. În soluţie se poate adăuga adre-

Scanned with OKEN Scanner

nalină 1/500 000—1/50 000. Pentru efectele generale, procaina se injectează lent intravenos, în soluţie diluată (10 ml soluţie 0,5%). Preparatele *gerovital* H_3^+ şi *aslavital*$^+$, care conţin procaină, sînt utilizate în geriatrie; se administrează în injecţii intramusculare sau oral.

Cloroprocaina (*chloroprocain*) are proprietăţi anestezice locale asemănătoare procainei. Acţiunea este mai rapidă şi de durată mai scurtă, potenţa este ceva mai mare şi toxicitatea mai mică.

Tetracaina (*tetracain, amethocain, dicain, felicain, pantocain*), alt ester al acidului p-aminobenzoic, se foloseşte pentru anestezie tronculară, rahianestezie şi ca anestezic de suprafaţă. În injecţii, soluţia 0,1% este echivalentă cu soluţia de procaină 1%; efectul este mai lent şi mai prelungit. În aplicaţii pe mucoase, soluţia 1% echivalează cu soluţia de cocaină 10%, acţiunea fiind ceva mai îndelungată. Este incompatibilă cu sulfamidele.

Lidocaina (*lidocain, lignocain, xilină*$^+$, *xilocain*) are structură amidică şi este activă atît în injecţii, cît şi ca anestezic de suprafaţă. Comparativ cu procaina, potenţa este de circa 2 ori mai mare, acţiunea se instalează mai rapid, suprafaţa cuprinsă este mai întinsă, iar durata efectului ceva mai mare.

Injectată subcutanat, în soluţie 0,5%, lidocaina are o toxicitate similară procainei, dar soluţiile mai concentrate — 2% — sînt mai toxice. Dozele obişnuite produc frecvent somnolenţă şi ameţeli. Reacţiile alergice sînt rare şi alergia nu este încrucişată cu cea la procaină. Supradozarea provoacă hipotensiune, paloare, sudoraţie, greaţă şi vomă, tresăriri musculare, convulsii, deprimarea respiraţiei, colaps. Lidocaina este compatibilă cu sulfamidele, deoarece nu conţine în moleculă şi nu formează metabolic acid p-aminobenzoic.

Lidocaina se absoarbe relativ repede de la locul injectării şi este metabolizată în ficat, sub influenţa unor oxidaze microzomiale. Administrată oral, se absoarbe din intestin, dar este în majoritate metabolizată la primul pasaj hepatic.

Lidocaina se foloseşte sub formă de clorhidrat, în soluţie 0,5—1% pentru infiltraţii, 1—2% pentru anestezie tronculară, 5% pentru rahianestezie; pe mucoase se aplică soluţii 2—4%. Farmacopeea Română prevede ca doză maximă, 500 mg pentru 24 ore (subcutanat). În majoritatea cazurilor se asociază adrenalina (1/500 000—1/50 000).

Lidocaina, injectată intravenos, are proprietăţi antiaritmice, fiind utilizată pentru combaterea diferitelor aritmii ectopice.

Mepivacaina (*mepivacaine hydrochlorid, carbocaine*), anestezic cu structură amidică, are proprietăţi asemănătoare lidocainei, dar acţiunea este ceva mai rapidă şi mai durabilă. Se foloseşte sub formă injectabilă pentru toate tipurile de anestezie, dar este puţin eficace ca anestezic de contact.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XIII

Dozele (concentrații și cantități maxime recomandate pentru principalele anestezice locale

	Anestezie de suprafață	Anestezie prin infiltrație	Anestezie tronculară	Anestezie epidurală	Anestezie spinală	Observații
Procaină clorhidrică		sol. 0,5% (→200 ml)	sol. 1% (→100 ml) sol. 2% (→50 ml)	sol. 2% (→50 ml)	sol. 5%—10% (50—200 mg)	Farmacopeea Română prevede ca doze maxime: 200 mg o dată, 600 mg în 24 ore
Cloroprocaină clorhidrică		sol. 0,5% (→160 ml) sol. 1% (→80 ml)	sol. 1% (→80 ml) sol. 2% (→40 ml)			
Tetracaină clorhidrică	sol. 1% (→8 ml) sol. 2% (→4 ml)		sol. 0,1% (→100 ml) sol. 0,25% (→40 ml)		sol. 0,1%—0,5% (5—14 mg)	
Lidocaină clorhidrică	sol. 2% (→10 ml) sol. 4% (→5 ml)	sol. 0,5% (→100 ml) sol. 1% (→50 ml)	sol. 1% (→50 ml) sol. 2% (→25 ml)	sol. 1,5% (→30 ml)	sol. 5% (50—200 mg)	Farmacopeea Română prevede ca doză maximă 500 mg în 24 ore
Mepivacaină clorhidrică		sol. 0,5% (→80 ml) sol. 1% (→40 ml)	sol. 1% (→40 ml) sol. 2% (→20 ml)	sol. 1% (→30 ml)	sol. 4% (40—60 mg)	
Bupivacaină clorhidrică		sol. 0,25% (→20 ml)	sol. 0,25% (→10 ml)			

Scanned with OKEN Scanner

Bupivacaina (*bupivacaine hydrochloride, marcaine*), compus înrudit structural cu mepivacaina, provoacă relativ repede anestezie de lungă durată. Potenţa este mare şi toxicitatea este corespunzător ridicată. Se utilizează pentru anestezie prin infiltraţie şi anestezie tronculară.

Oxibuprocaina (*oxybuprocaine, benoxinate*), **amilcaina** (*amylcaine, naepaine*), **fenacaina** (*phenacaine*), **proparacaina** (*proparacaine hydrochloride, proxymetacaine*) sînt folosite ca anestezice de contact în oftalmologie. Nu provoacă midriază şi nu lezează corneea.

Benzocaina (*anestezină, ethoforme*), p-aminobenzoatul de etil, conţine în moleculă o singură grupare amino, fapt pentru care formează săruri prea acide pentru a putea fi folosite. Se utilizează sub formă de bază, puţin solubilă în apă. Este indicată intern (250—300 mg) în gastralgii şi ca antivomitiv, în supozitoare (50—100 mg) pentru fisuri anale, hemoroizi etc., şi local, pe ulcere sau plăgi (pulbere sau unguent 5—10%).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ADRIANI J. — The clinical pharmacology of local anesthetics, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1960, *1*, 645; ASLAN ANA — Procain therapy in old age and other disorders, *Geront. Clin.*, 1960, *2*, 148; ASLAN ANA — Tratamentul cu Gerovital H_3 în îmbătrînire, *Viaţa Medicală*, 1973, *20*, 16, 73; LECHAT P. (red.)— Local Anesthetics, vol. I, International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, Pergamon Press, Oxford, 1971; RITCHIE J. M., GREENGARD P. — On the mode of action of local anesthetics, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1966, *6*, 405; YONG R. H., VAGMAN I. H. — Physiological mecanism of peripheral nerve block by local anesthetics, *Anesthesiology*, 1963, *24*, 684.

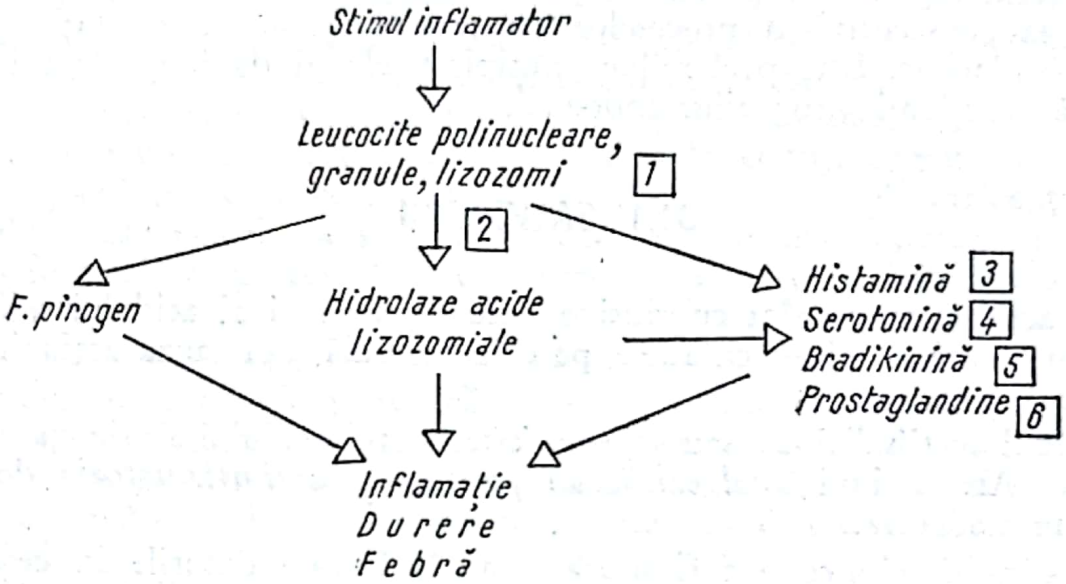
31. ANALGEZICELE ANTIINFLAMATORII ŞI ANTIPIRETICE. MEDICAŢIA ANTIREUMATICĂ

O serie de medicamente asociază în proporţie variată acţiunile analgezică, antiinflamatorie şi antipiretică. Unele sînt folosite mai cu seamă pentru acţiunea antiinflamatorie în bolile reumatice şi sînt cunoscute sub denumirea de *antiinflamatorii nesteroidiene* (pentru a le deosebi

Scanned with OKEN Scanner

de cortizoni, care sînt antiinflamatorii steroidiene). O grupă aparte o reprezintă sărurile de aur şi antimalaricele 4-aminochinolinice, utilizate în poliartrita reumatoidă.

Acţiunea analgezică este de intensitate moderată. Eficacitatea faţă de durerea provocată experimental (prin aplicare de căldură radiantă pe



1 Inhibarea migrării leucocitelor: cortizoni, antiinflamatorii nesteroidiene

2 Stabilizarea membranelor lizozomiale: cortizoni, antimalarice

3 Inhibarea sintezei histaminei: cortizoni; inhibarea eliberării: cromoglicat, adrenalină (?); antagonism competitiv: antihistaminice; efecte contrarii: adrenalină

4 Antagonism competitiv faţă de serotonină: antiserotoninice

5 Inhibarea formării bradikininei: cortizoni, salicilaţi (inhibă kalicreina; antagonizarea efectului: salicilaţi, acid metiazinic

6 Inhibarea sintezei prostaglandinelor: antiinflamatorii nesteroidiene

Fig. 63. Mecanismul probabil al acţiunii antiinflamatorii a unor substanţe medicamentoase.

piele, prin stimulare electro-dentală, sau prin ischemie) este slabă. În condiţii clinice pot fi calmate durerile somatice, mai ales cele de tip inflamator — dureri reumatice, nevralgice, dureri dentare, anumite forme de cefalee — mai puţin durerile viscerale. Mecanismul analgeziei este dublu: central, prin interferarea procesului de integrare talamică şi hipotalamică a senzaţiei dureroase, şi periferic, prin inhibarea inflamaţiei, care generează sau întreţine durerea.

Acţiunea antiinflamatorie, care interesează predominant componenta congestiv-exudativă a procesului inflamator, poate fi marcată, dar este de regulă inferioară celei a cortizonilor. Ea se evidenţiază clinic prin efectul antireumatic. Ca mecanism, la liniştirea inflamaţiei pot contribui inhibarea migrării leucocitelor, deprimarea activităţii hidrolazelor acide eli-

Scanned with OKEN Scanner

berate din lizozoni, ca şi împiedicarea sintezei, a eliberării sau a acţiunilor unor factori chimici locali importanţi pentru generarea sau întreţinerea inflamaţiei: histamină, serotonină, prostaglandine, bradikinină.

Acţiunea antipiretică constă în scăderea temperaturii crescute din cadrul sindromului febril. Ea se explică prin restabilirea reglării centrului termoregulator hipotalamic pentru temperatura fiziologică, cu declanşarea consecutivă a proceselor de termoliză — vasodilataţie periferică, sudoraţie. Este probabil că antipireticele îşi datoresc efectul împiedicării acţiunii pirogenilor endogeni.

31.1. SALICILAŢII

În această grupă sînt cuprinşi o serie de derivaţi ai acidului salicilic (care nu poate fi folosit ca atare, pe cale generală, din cauza acţiunii iritante).

Acidul acetilsalicilic^{+} sau *aspirina* este esterul acidului acetic cu acidul salicilic. Are acţiuni *analgezică, antipiretică* şi *antiinflamatorie* de intensitate moderată.

În condiţii clinice pot fi uşurate sau înlăturate durerile în cefalee, mialgii, artralgii, nevralgii, dismenoree. Efectul este superior celui al unui placebo şi comparabil cu cel al codeinei — 325 mg aspirină sînt echivalente cu 32 mg codeină (în stări dureroase cronice de diferite cauze). Acţiunea analgezică s-ar datora influenţării hipotalamusului şi interferării unor mecanisme periferice care generează durerea (inhibarea sintezei prostaglandinelor în ţesutul inflamat, acţiune antibradikinică).

Acţiunea antiinflamatorie este evidentă în diferite boli reumatice, unde acidul acetilsalicilic este, deseori, capabil să liniştească fenomenele exsudative acute. În reumatismul poliarticular acut dozele terapeutice mari reduc mult inflamaţia articulară, diminuează durerea, scad febra, ameliorează starea generală chiar în primele 1—2 zile de tratament; efectul antiinflamator nespecific poate fi favorabil şi faţă de exsudatul pericardic sau pleural, ca şi în cardita reumatismală severă (deşi în ultimul caz sînt de preferat cortizonii). Totuşi, durata bolii nu este scurtată, iar complicaţiile cardiace şi neurologice nu sînt influenţate. În poliartrita reumatoidă aspirina, administrată timp îndelungat, linişteşte de multe ori durerea şi inflamaţia şi poate întîrzia dezvoltarea deformărilor. Acţiunea antiinflamatorie s-ar datora în principal deprimării sintezei prostaglandinelor — PGE_1 şi PGE_2 — ca urmare a inhibării prostaglandin sintetazei (în focarul inflamator fagocitoza duce la eliberarea de fosfolipaze lizozomiale, care desfac din fosfolipide acidul arahidonic, precursor al prostaglandinelor; excesul de prostaglandine, care se for-

Scanned with OKEN Scanner

mează local, favorizează inflamaţia atît prin acţiune proprie cît şi prin potenţarea histaminei, serotoninei şi bradikininei). Este posibil ca la acţiunea antiinflamatorie să contribuie interferarea unor reacţii antigen-anticorp şi a consecinţelor acestora. De asemenea, s-au descris modificări la nivelul metabolismului ţesutului conjunctiv, mai ales al mucopolizaharidelor substanţei fundamentale.

Acidul acetilsalicilic este un antipiretic cu acţiune promptă, util în stările febrile, atunci cînd acestea sînt cauză de disconfort important, sau atunci cînd valorile mari ale temperaturii provoacă fenomene de epuizare, reflexe nocive sau convulsii (mai ales la copii). Efectul se datoreşte împiedicării dereglării centrului termoregulator sub influenţa pirogenilor. Este posibil ca şi în acest caz să intervină acţiunea de inhibare a formării de prostaglandine (pirogenii, eliberaţi de leucocitele polinucleare, ar stimula formarea prostaglandinei E_1 în creier, influenţînd centrul termoregulator prin intermediul acesteia).

Acidul acetilsalicilic provoacă relativ frecvent fenomene de iritaţie digestivă, cu pirozis, epigastralgii, anorexie, greaţă, vomă. Dozele terapeutice *cresc pierderea de sînge prin scaun* de la 0,5—1 ml/zi (valoare normală) la 2—8 ml; hemoragiile abundente sînt foarte rare. La nivelul mucoasei gastrice se produc leziuni ulcerative şi hemoragice discrete. Este probabil că salicilaţii reprezintă unul din factorii chimici agresivi care favorizează apariţia ulcerului gastroduodenal, deşi nu au acţiune ulcerigenă propriu-zisă. La lezarea mucoasei contribuie acţiunea iritantă, evidentă mai ales atunci cînd comprimatele, luate cu apă puţină, se desfac incomplet sau realizează concentraţii mari în stomac; de asemenea creşte secreţia de acid clorhidric şi diminuă secreţia de mucus protector.

Pierderea de sînge este favorizată de prelungirea, pentru timp îndelungat, a timpului de sîngerare, de către aspirină. Efectul se datoreşte în principal *inhibării procesului de aderare şi agregare a plachetelor;* pentru dozele foarte mari intervine şi o scădere a protrombinemiei (dar aceasta este obişnuit puţin importantă clinic). Folosirea aspirinei trebuie evitată la bolnavii cu insuficienţă hepatică severă, hipoprotrombinemie, hemofilie şi cu ocazia intervenţiilor chirurgicale (se întrerupe cu o săptămînă înainte). Asocierea cu anticoagulante orale impune prudenţă. În ultimul timp, aspirina a fost recomandată pentru profilaxia afecţiunilor tromboembolice.

Acidul acetilsalicilic provoacă *reacţii alergice* în proporţie de circa 2‰ (numărul absolut de cazuri este mare datorită utilizării extensive a acestui medicament). Frecvenţa este crescută la alergici şi în special la astmatici (pînă la 16%). Manifestările sînt de tip anafilactic: erupţii cutanate, mai ales urticarie, edem angioneurotic, crize de astm (uneori de mare gravitate). Este posibil ca antigenitatea să se datoreze alterării albuminei plasmatice prin acetilare.

Scanned with OKEN Scanner

Dozele terapeutice mari, administrate timp îndelungat, provoacă fenomene subtoxice cunoscute sub numele de *salicism.* Sindromul constă în ameţeli, cefalee, tinitus şi surditate parţială, tulburări de vedere, greaţă, vomă, somnolenţă sau excitaţie cu stare confuzivă, hipertermie, erupţii acneiforme. Dacă dozele sînt foarte mari, se produce *intoxicaţie acută* — tulburările neuropsihice se agravează, apar fenomene psihotice, convulsii, bolnavul intră în comă, face colaps cardiovascular şi poate muri prin insuficienţă respiratorie. Intoxicaţia salicilică este caracterizată şi prin dezechilibre metabolice importante. Dozele mari stimulează centrul respirator (prin acumulare metabolică de bioxid de carbon şi prin acţiune directă) — alcaloza respiratorie care rezultă se compensează repede. Dozele toxice provoacă acidoză respiratorie prin deprimarea respiraţiei, la care se adaugă ulterior o acidoză metabolică (prin acumulare de metaboliţi acizi.) La copiii mici pot apare fenomene hipoglicemice. Tratamentul intoxicaţiei acute este simptomatic: combaterea hipertermiei prin împachetări reci, corectarea dezechilibrului hidroelectrolitic şi acidobazic. Perfuzia intravenoasă cu soluţie de bicarbonat de sodiu este foarte importantă deoarece, pe lîngă corectarea acidozei, favorizează deplasarea salicilaţilor din creier spre sînge şi eliminarea lor renală (creşte proporţia formei disociate).

Acidul acetilsalicilic se absoarbe repede din stomac şi mai ales din intestin. Alcalinizarea nu modifică practic absorbţia (aceasta este în acelaşi timp favorizată prin dizolvarea mai bună a medicamentului, dar scăzută prin creşterea ionizării). Absorbţia rectală este lentă şi incompletă. Majoritatea aspirinei se absoarbe ca atare, dar se hidrolizează repede (în sînge şi ficat), concentraţiile sanguine, ca atare, nedepăşind 20 mcg/ml. Concentraţiile de salicilat realizate în sînge sînt însă mai mari: circa 60 mcg/ml pentru o doză terapeutică unică, 150—300 mcg/ml pentru administrarea cronică de doze antiinflamatorii. Fenomenele de salicism pot apare începînd de la 200 mcg/ml, iar tulburările metabolice grave survin la concentraţii peste 450 mcg/ml. Salicilatul se leagă 50—90% de proteinele plasmatice. Se distribuie în tot organismul, inegal; nu se acumulează în ţesuturile inflamate. Este metabolizat în ficat, în cea mai mare parte prin conjugare cu glicina, rezultînd acid saliciluric; alţi produşi de metabolism sînt fenolglucuronizii, acilglucuronizii salicilici şi acidul gentizic (care se formează în cantităţi mici prin oxidare). Timpul de înjumătăţire plasmatic este de circa 20 minute pentru acidul acetilsalicilic, 3—30 ore pentru salicilat (capacitatea de metabolizare a ficatului este limitată, de aceea în cazul dozelor mari salicilatul persistă timp îndelungat în sînge). Eliminarea se face renal; pentru pH-ul obişnuit al urinii 10% se elimină ca acid salicilic liber, 75% ca acid saliciluric. Salicilatul liber se elimină prin filtrare glomerulară, reabsorbindu-se în parte

Scanned with OKEN Scanner

tubular. Deoarece reabsorbția este în funcție de pH, alcalinizarea urinii crescînd mult proporția formei ionizate, neabsorbabile, mărește eliminarea salicilatului — 85% din cantitatea de aspirină administrată se elimină în acest caz sub formă de salicilat. Eliminarea metaboliților conjugați, care sînt mai polari și nu suferă practic procesul de reabsorbție, se face prin filtrare glomerulară și secreție tubulară, nefiind dependentă de pH.

Acidul acetilsalicilic se administrează pe cale orală, de preferință pe stomacul plin. Ingestia comprimatelor, desfăcute în prealabil într-un pahar cu apă, sau folosirea preparatelor tamponate, reduce iritația gastrică. Doza analgezică și antipiretică, pentru o dată, este de 500 mg —1 g, eventual repetat la 4 ore; la copii se recomandă 10—20 mg/kg la fiecare 6 ore (fără a depăși 3,5 g/zi). În reumatismul poliarticular acut se administrează 5—8 g/zi (fracționat, cîte 1 g o dată) în perioada activă a bolii și 2 săptămîni după dispariția simptomelor, apoi doza se micșorează pînă la suprimarea medicației; la copii se administrează inițial 100—125 mg/kg și zi, apoi se reduce la 60 mg/kg și zi (fracționat, la 4—6 ore interval). În poliartrita reumatoidă sînt necesare 3—5 g/zi.

Salicilatul de sodiu^{+} are proprietăți asemănătoare acidului acetilsalicilic, dar este mai slab analgezic. Gustul este neplăcut, iritația gastrică frecventă, iar fenomenele de salicism apar deseori, chiar la doze terapeutice. Utilizarea este limitată, singura indicație fiind reumatismul poliarticular acut. Se administrează obișnuit oral, 6—12 g/zi, fracționat la 3—6 ore, după mese. La copii se recomandă 100—120 mg/kg și zi. În caz de vărsături, sau la copiii mici, se poate folosi calea rectală. Injectarea intravenoasă este foarte rar justificată. Soluția concentrată de salicilat de sodiu injectată în venele varicoase are efect sclerozant.

Salicilamida^{+} (*salycilamid*) are proprietăți similare acidului acetil salicilic, dar este mai puțin iritantă pentru mucoasa gastrică. Este repede inactivată în ficat și are proprietăți inductoare enzimatice. În general este considerată ca puțin eficace.

Metilsalicilatul, un lichid cu miros aromatic, componentă principală a oleului de Wintergreen, are acțiune iritantă cu consecințe revulsive. Este folosit sub formă de unguente, în aplicații locale, în afecțiunile reumatice cronice. Este contraindicat în prezența fenomenelor inflamatorii acute.

31.2. AMINOFENAZONA, FENACETINA ȘI ALTE ANALGEZICE-ANTIPIRETICE

Această grupă cuprinde derivați de pirazol și derivați de anilină utilizați terapeutic mai ales pentru proprietățile analgezică și antipiretică.

Scanned with OKEN Scanner

a) **Aminofenazona**$^+$ (*aminophenazon, amidopyrin, pyramidon*) este un derivat de pirazol-5-onă. Are *proprietăţi analgezice, antipiretice şi antiinflamatorii* asemănătoare acidului acetilsalicilic. Este utilizată ocazional, ca analgezic, în cefalee, mialgii, artralgii, nevralgii, dismenoree. Deşi eficace, este puţin recomandabilă în afecţiuni reumatice, de felul

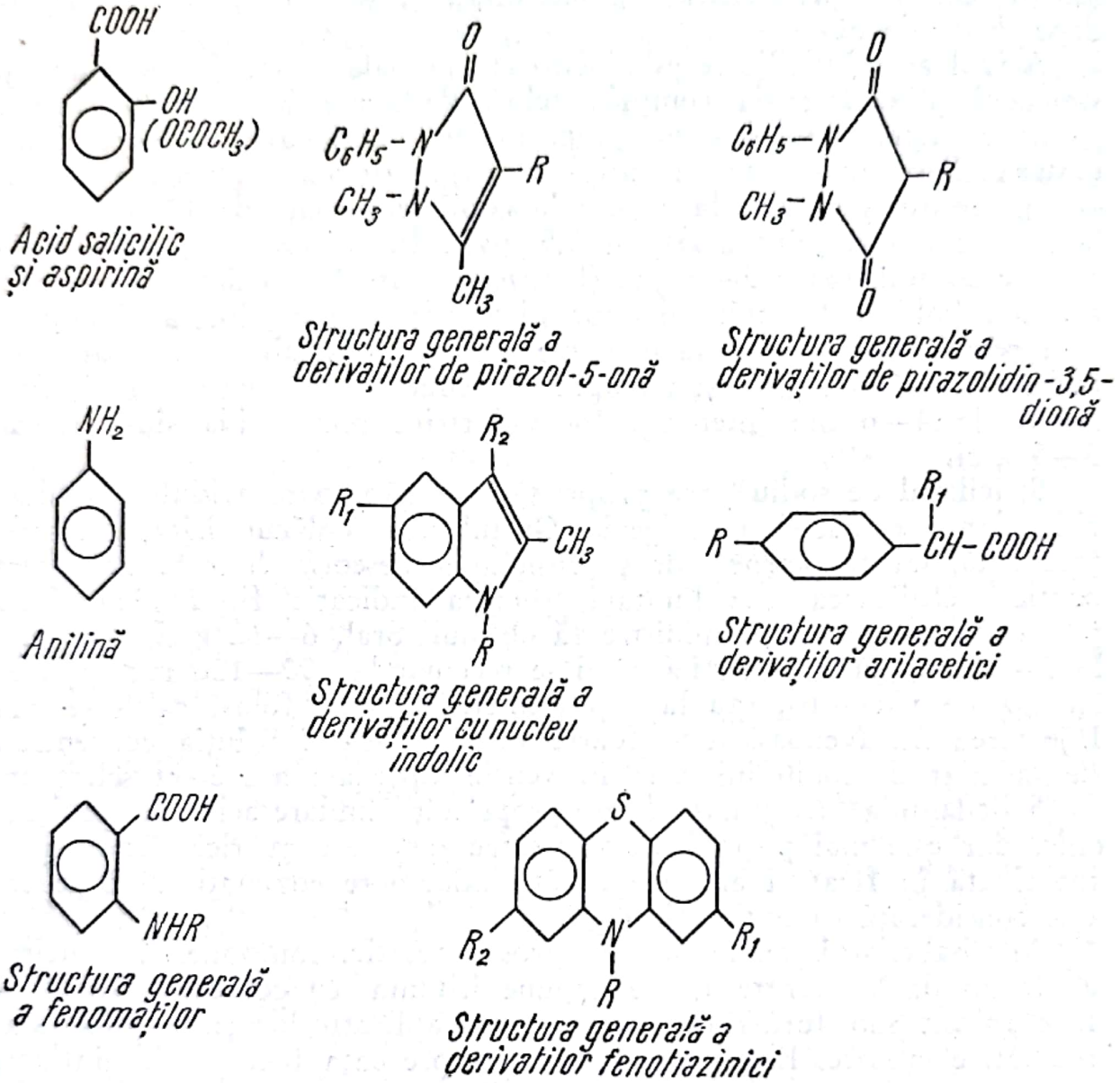


Fig. 64. **Nucleii de bază ai principalelor analgezice antipiretice şi antiinflamatorii.**

reumatismului poliarticular acut sau poliartritei reumatoide, din cauza riscului unor reacţii adverse grave. Are şi acţiune antispastică slabă.

Reacţiile adverse, relativ rare, sînt de natură alergică: erupţii cutanate, edem angioneurotic. Pericolul principal este *agranulocitoza,* care poate apare chiar la dozele mici şi se datoreşte unei citolize alergice.

Scanned with OKEN Scanner

Frecvența acestui accident a fost apreciată în SUA și Anglia la 0,1—8,6‰ (aminofenazona, care a fost larg folosită, este actualmente scoasă din uz în aceste țări), dar în Europa continentală și în țara noastră cazurile semnalate sînt rare.

Aminofenazona se absoarbe bine din intestin, este metabolizată repede în ficat și se elimină urinar (poate colora urina în roșu). Se administrează oral, 300—600 mg o dată; în reumatismul poliarticular acut sînt necesare 2—3 g/zi.

Noraminofenazona metansulfonat de sodiu (*noramidopyrinum methansulfonatnatrium, algocalmin*$^{+}$, *novalgin*) este un derivat de aminofenazonă bine solubil în apă, care se poate administra parenteral. Are aceleași proprietăți și se administrează în aceleași doze.

Fenazona (*phenazon, antipyrin*), analgezic și antipiretic puțin activ, se folosește mai ales în asociație cu alte substanțe similare. Este slab antispastică. Aplicată local, provoacă hipoestezia mucoaselor și poate opri hemoragiile capilare.

Efectele nedorite, rare, au caracter alergic și se manifestă prin erupții cutanate, urmate uneori de hiperpigmentare.

Se absoarbe bine din intestin și se distribuie uniform în lichidele organismului (poate fi utilizată pentru determinarea volumului lichidian). Are tendință de acumulare în țesuturile inflamate. Metabolizarea este lentă. Se elimină prin urină, pe care o poate colora în roșu (din cauza prezenței acidului rubazonic, un produs de metabolism).

Fenazona se administrează obișnuit oral, 300—500 mg o dată. Poate fi introdusă în poțiuni calmante gastrice, supozitoare antihemoroidale, clisme. Soluția 25% se aplică local pentru oprirea epistaxisului.

b) **Fenacetina** (*phenacetin*), un derivat de anilină, are *acțiune analgezică și antipiretică moderate* și acțiune antiinflamatorie slabă, fiind folosită mai ales în asociații antinevralgice.

Ca reacții adverse, poate provoca erupții cutanate și leucopenie de natură alergică, dar în general este bine suportată. Supradozarea acută produce necroză hepatică gravă, uneori necroză tubulară renală și hipoglicemie, methemoglobinemie, anemie hemolitică. Folosirea cronică abuzivă duce de asemenea la *methemoglobinemie* și anemie hemolitică. Administrarea repetată, timp îndelungat, de asociații antinevralgice conținînd fenacetină, dă uneori naștere unei *nefrite interstițiale* caracteristice. La sugari, chiar dozele mici pot fi cauză de cianoză, anemie hemolitică, insuficiență circulatorie, tulburări nervoase.

Fenacetina se absoarbe inegal din intestin, în funcție de preparat (există diferențe mari de disponibilitate farmaceutică). Este repede metabolizată, rezultînd în pricipal un derivat hidroxilat, activ ca analgezic și antipiretic — paracetamolul; alți metaboliți sînt responsabili de efectele methemoglobinizant și hemolitic.

Scanned with OKEN Scanner

Fenacetina se administrează oral, 300 mg o dată.

Paracetamolul+ (*acetaminophen*) are proprietăţi asemănătoare fenacetinei, dar provoacă mai puţin methemoglobinemie şi nu favorizează hemoliza: poate fi cauză de trombocitopenie. Se administrează oral, 500 mg o dată (fără a depăşi 2,5 g/zi).

c) **Asociaţii antinevralgice.** Un număr mare de preparate comerciale, ca şi o serie de prescripţii magistrale, conţin asociaţii de analgezice antipiretice — acid acetilsalicilic, aminofenazonă, fenacetină, paracetamol etc. — cu codeină, cafeină şi sau diferite sedative, mai ales barbital şi fenobarbital. Preparate de acest tip se folosesc larg şi de multe ori abuziv, în cefalee, dentalgii, nevralgii, mialgii, dureri articulare, stări febrile, răceală comună sau gripă etc.

Asocierea analgezicelor antipiretice între ele are consecinţe aditive, fără a adăuga calitativ ceva în plus faţă de acidul acetilsalicilic sau alt compus asemănător, administrat singur, în doză potrivită. Nu există avantaje din punct de vedere toxicologic, iar riscul reacţiilor alergice este crescut.

Asocierea *codeinei* este în general avantajoasă, adăugînd un plus de analgezie de alt tip; se adaugă însă şi reacţiile adverse ale acestui alcaloid din opiu (inclusiv riscul, relativ mic, de dependenţă). În general, se apreciază că asocierea codeinei este justificată atunci cînd analgezicul-antipiretic — de exemplu aspirina — administrat singur, în doză optimă, nu este suficient de eficace.

Studii controlate au au arătat că dozele mici de *cafeină* (15—60 mg) conţinute în diferite preparate antinevralgice nu contribuie la efectul analgezic şi antipiretic, nu realizează un plus de beneficiu în cefalee (în anumite forme de cefalee cu vasodilataţie dozele mari de cafeină sînt utile prin acţiunea vasoconstrictoare) şi nu provoacă stimulare psihică evidentă.

Barbituricele adăugate în doze mici (15—30 mg) analgezicelor, nu le cresc eficacitatea, iar beneficiul efectului sedativ este îndoielnic.

În privinţa interacţiunilor de ordin farmacocinetic, acestea sînt doar parţial elucidate. Ele nu sînt probabil semnificative clinic, considerînd uzul ocazional al asociaţiilor antinevralgice.

31.3. FENILBUTAZONA, INDOMETACINA ŞI ALTE ANTIINFLAMATORII-ANTIREUMATICE

Medicamentele din această grupă au predominant acţiune antiinflamatorie, fiind utilizate în diferite afecţiuni reumatice.

Fenilbutazona+ (*phenylbutazon, butazolidin*) este un derivat de pirazolidin 3,5-dionă înrudit cu aminofenazona. Acţiunea principală este cea *antiinflamatorie.*

Scanned with OKEN Scanner

Administrată în poliartrita reumatoidă, spondilita ankilopoietică, periartrite şi alte afecţiuni reumatice cronice, calmează durerea şi diminuează fenomenele inflamatorii. Efectul unei doze de 300 mg echivalează cu cel a 2,7—3 g acid acetilsalicilic. Proprietăţile antiinflamatorii s-au dovedit utile şi în criza gutoasă. De asemenea pot fi obţinute rezultate bune în tromboflebitele superficiale. Ca şi în cazul salicilaţilor, acţiunea antiinflamatorie a fost atribuită inhibării sintezei prostaglandinelor şi altor modificări metabolice (decuplarea fosforilării oxidative, inhibarea sintezei mucopolizaharidelor sulfatate din cartilagii).

Acţiunile analgezică şi antipiretică sînt, în condiţii clinice, de intensitate moderată şi de durată scurtă. Eficacitatea slabă şi riscul reacţiilor adverse fac ca fenilbutazona să nu fie avantajoasă în durerile de altă natură decît cea reumatică, nici în stările febrile.

Fenilbutazona provoacă efecte nedorite la 25—40% din bolnavi, obligînd la oprirea tratamentului în 10—15% din cazuri. Fenomenul cel mai supărător este *iritaţia gastrică*, care se manifestă prin arsuri, dureri epigastrice, greaţă, vomă, *activarea ulcerului gastroduodenal* şi favorizarea complicaţiilor sale (hemoragie digestivă, perforaţii). Uneori se produce retenţie hidrosalină (prin acţiune directă asupra rinichiului); volumul plasmatic creşte, pot apare edeme, este favorizată decompensarea insuficienţei cardiace. Rareori, pot surveni necroza tubulară renală, necroză hepatică, dermatită (care poate evolua către o formă exfoliativă), agranulocitoză sau reacţii leucemoide. Datorită frecvenţei şi gravităţii efectelor nedorite, este necesar ca fenilbutazona să fie indicată cu judiciozitate. Este contraindicată la ulceroşi, cardiaci, hipertensivi, renali, hepatici, în bolile de sînge şi la alergici; de asemenea trebuie evitată la bătrîni, deoarece riscul reacţiilor toxice este crescut.

Fenilbutazona se absoarbe bine şi repede din intestin, dar absorbţia de la locul injectării intramusculare este lentă (se fixează local de proteine). Concentraţia sanguină maximă se obţine la 2 ore de la administrarea orală şi la 8 ore de la injectarea intramusculară. Se leagă în proporţie mare — 97—98% — de proteinele plasmatice şi poate deplasa de pe proteine alte medicamente — anticoagulante orale, sulfamide antidiabetice, sulfamide antibacteriene — cărora le creşte efectul şi toxicitatea. Metabolizarea decurge încet, timpul de înjumătăţire în plasmă fiind de aproximativ 3 zile; parte dintre produşii de metabolism sînt activi. Aceasta explică efectul durabil şi pericolul de acumulare. Fenilbutazona are proprietăţi inductoare enzimatice, favorizînd metabolizarea unor medicamente. Se elimină urinar foarte lent, ca atare şi sub formă de metaboliţi — este filtrată glomerular, dar se reabsoarbe tubular în cea mai mare parte.

Se administrează obişnuit oral, 600 mg/zi timp de 7—10 zile. Pentru a diminua riscul reacţiilor adverse, mai ales iritaţia gastrică, doza zilnică

Scanned with OKEN Scanner

se fracţionează în 3 prize, imediat după mese. La nevoie, se poate continua cu doze de întreţinere de 200 mg/zi (în 2 prize, după mese), dar în general tratamentul de durată trebuie evitat. Se poate administra şi pe cale rectală (în supozitoare) sau în injecţii intramusculare profunde.

Indometacina+ (*indomethacin, indocid*) este un derivat de indol *foarte activ ca antiinflamator.* Administrată în poliartrita reumatoidă, atenuează fenomenele inflamatorii la circa 60% din bolnavi. Efectul favorabil, de ordin subiectiv şi obiectiv, se manifestă prin diminuarea redorii matinale, micşorarea volumului articulaţiilor inflamate, reducerea durerii, creşterea funcţionalităţii etc. Eficacitatea are caracter simptomatic. Rezultate bune pot fi obţinute şi în spondilartrita anchilopoetică, coxartroză, criza de gută. Acţiunea antiinflamatorie a fost pusă pe seama inhibării sintezei prostaglandinelor; de asemenea este inhibată diapedeza leucocitelor polinucleare. Indometacina are şi proprietăţi analgezice şi antipiretice.

Eficacitatea indometacinei este în general superioară celei a acidului acetilsalicilic, dar *riscul reacţiilor adverse este mare,* fapt pentru care utilizarea este limitată la cazuri selecţionate, severe, de boli reumatice. Frecvenţa reacţiilor adverse este de 25—50%, iar 15—20% dintre bolnavi sînt obligaţi să întrerupă tratamentul. În sfera digestivă pot apare anorexie, greaţă, epigastralgii, diaree, mai rar stomatită, ulcer, icter. Un număr mare de bolnavi — circa 25% — care primesc tratament cronic, prezintă o cefalee frontală uneori intensă; alte simptome neuropsihice posibile sînt ameţelile, starea confuzivă, mai rar tulburări de comportament şi dispoziţie, foarte rar cu caracter psihotic. S-au semnalat, mai ales în caz de tratamentul îndelungat, tulburări de vedere (prin depozite corneene, chiar lezarea retinei), neutropenie, trombocitopenie, foarte rar anemie aplastică. Alte efecte nedorite au caracter alergic de tip anafilactic — erupţii urticariene, crize de astm; alergia pentru indometacină şi aspirină pot fi încrucişate. Mai mult decît alte antiinflamatorii nesteroidiene, indometacina poate favoriza infecţiile grave, datorită deprimării unor mecanisme de apărare. Este contraindicată la copii, în timpul sarcinii şi trebuie folosită cu prudenţă la bătrîni şi la renali. Trebuie evitată la ulceroşi, la psihotici, la parkinsonieni şi la epileptici (poate agrava boala).

Se administrează oral, doza obişnuită fiind de 25 mg de 3—4 ori/zi, în timpul meselor sau imediat după. La nevoie se pot folosi doze mai mari, dar depăşirea a 150 mg/zi creşte considerabil pericolul reacţiilor adverse.

Ibuprofenul (*brufen*) este un compus de sinteză cu structură arilacetică. Eficacitatea ca antiinflamator este asemănătoare celei a aspirinei sau ceva mai slabă (testată în studii controlate la bolnavi cu poliartrită

Scanned with OKEN Scanner

reumatoidă sau osteoartroză). Are şi proprietăţi analgezice şi antipiretice.

Este în general bine suportat. *Tulburările digestive sînt obişnuit uşoare* şi trecătoare: greaţă, vomă, diaree, tulburări dispeptice, mici hemoragii digestive, rareori creşterea valorii transaminazelor şi fosfatazei alcaline. Alte reacţii adverse posibile constau în cefalee, instabilitate, tulburări de vedere, erupţii eritematoase sau urticariene, edeme. Ulcerul activ şi bolile hepatice constituie contraindicaţii.

Ibuprofenul se administrează oral, doza obişnuită fiind de 200 mg de 3—4 ori/zi.

Aclofenacul (*mervan*), **bufexamacul** (*droxaryl*), **ketoprofenul** (*profenid*) şi **naproxenul** sînt substanţe mai mult sau mai puţin înrudite chimic cu ibuprofenul. Aclofenacul şi bufexamacul au proprietăţi antiinflamatorii şi sînt puternic analgezice. Ketoprofenul şi naproxenul sînt antiinflamatorii, analgezice şi antipiretice cu eficacitate asemănătoare indometacinei. Deşi considerate a fi mai bine suportate digestiv decît aceasta, provoacă relativ frecvent fenomene de iritaţie gastrointestinală. **Clofezona** (*perclusone*) este o asociaţie de fenilbutazonă şi *clofexamidă* (substanţă întrucîtva înrudită structural cu ibuprofenul). Are proprietăţi antiinflamatorii, analgezice şi antipiretice, fiind utilizată în bolile reumatice. Se apreciază că este relativ bine suportată digestiv.

Acidul mefenamic (*ponstan*), compus din grupa fenamaţilor (derivaţi N-arilantranilici), are efect analgezic asemănător celui al aspirinei, este antiinflamator şi antipiretic. Poate fi cauză de reacţii adverse, uneori severe — greaţă, diaree, ulceraţii gastrointestinale, somnolenţă, cefalee, ameţeli, albuminurie, afectarea ficatului, accese de astm, anemie hemolitică, trombocitopenie, anemie megaloblastică, agranulocitoză, pancitopenie. Creşte efectul anticoagulantelor orale.

Acidul flufenamic (*arlef*), **acidul niflumic** (*niflurył*), **clonixina** (*clonixyne*) sînt alţi fenamaţi cu proprietăţi analgezice şi antiinflamatorii, utilizaţi ca antireumatice. Nu prezintă avantaje deosebite.

Diclofenacul (*voltarene*), un compus înrudit chimic cu fenamaţii, este analgezic, antiinflamator şi antipiretic. Eficacitatea în bolile reumatismale, a cărei investigare este în curs, se arată promiţătoare. Poate provoca fenomene de iritaţie gastrointestinală (este contraindicat la ulceroşi) şi erupţii cutanate. Creşte efectul anticoagulantelor orale.

Acidul metiazinic (*acid methiazinic, soripal*), este un derivat fenotiazinic cu acţiune antiinflamatorie, analgezică şi antipiretică, recomandat ca antireumatic. Poate fi cauză de fenomene de iritaţie gastrointestinală şi afectare renală, cu albuminurie (mai ales la bătrîni).

Diftalona (*aladione*), un derivat ftalazinic, este un antiinflamator activ, lipsit practic de acţiune analgezică. Rezultatele clinice preliminarii

Scanned with OKEN Scanner

în diferite boli reumatismale sînt promiţătoare, eficacitatea fiind comparabilă cu cea a indometacinei. Provoacă mai puţin cefalee, dar poate fi cauză de fenomene de iritaţie gastrointestinală.

31.4. ANTIMALARICELE ŞI SĂRURILE DE AUR

a) **Clorochina**+ (*chloroquine*) şi **hidroxiclorochina**+ (*hydroxychloroquine*) sînt antimalarice 4-aminochinolinice. Administrate la bolnavii cu poliartrită reumatoidă sau cu artrită lupică, care nu răspund la antiinflamatoriile nesteroidiene, atenuează fenomenele inflamatorii în aproape 50% din cazuri. Efectul se instalează lent — după cel puţin 4 săptămîni de tratament. Acţiunea antiinflamatorie s-ar datora stabilizării lizozomiale.

Toxicitatea este relativ mare. Ca reacţii adverse pot apare fenomene de iritaţie gastrointestinală, ameţeli, tulburări psihice, tulburări de auz, albirea părului şi modificarea coloraţiei unghiilor şi a pielii, erupţii cutanate, chiar forme grave de eritem multiform, neuromiopatii, discrazii sanguine. Pe prim plan se situează posibilitatea afectării ochiului, mai ales în cazul tratamentului prelungit nesupravegheat — pot apare opacităţi corneene şi o retinopatie ireversibilă caracteristică (cu pierderea acuităţii vizuale centrale, pigmentarea granulară a maculei, constricţia arterei retiniene). Este necesar examenul oftalmologic înaintea începerii tratamentului şi periodic la 4—6 luni. Clorochina este contraindicată în prezenţa modificărilor retiniene sau de cîmp vizual, la bolnavii cu psoriazis şi porfirie (agravează), la hepatici, în bolile digestive şi neurologice severe, în prezenţa discraziilor sanguine şi în timpul sarcinii.

Clorochina se administrează oral (fracţionat, la mese), în doze de 75—300 mg/zi, fiind relativ rar folosită în colagenoze. Hidroxiclorochina, mai larg utilizată, este recomandată în doză de 400—800 mg/zi ca tratament de atac şi 200—400 mg/zi ca tratament de întreţinere. Cura trebuie întreruptă cîte 3 luni în fiecare an (pentru a evita complicaţiile oculare).

b) **Sărurile de aur**, administrate în formele severe de poliartrită reumatoidă, întîrzie evoluţia bolii, împiedică extinderea interesării articulare, ameliorează forţa de strîngere a mîinii, scad viteza de sedimentare a hematiilor. Eficacitatea, deşi încă incomplet dovedită prin studii controlate, este probabil reală, mai ales dacă tratamentul a fost început precoce. Mecanismul de acţiune nu este precizat — aurul ar acţiona la nivelul colagenului şi al membranelor sinoviale.

Toxicitatea este relativ mare, dar reacţiile adverse cuprind numai 5% din bolnavi dacă tratamentul se face cu pricepere. Aurul se excretă lent urinar, acumulîndu-se la nivelul rinichiului, pe care îl poate leza provocînd albuminurie, hematurie microscopică, nefroză

Scanned with OKEN Scanner

(urina trebuie controlată în fiecare săptămînă). Reacţiile adverse sînt frecvente la nivelul pielii şi mucoaselor: prurit, erupţii cutanate — de la eritem pînă la dermatită exfoliativă (de natură alergică) —, stomatită, faringită, traheită, gastrită, colită, vaginită. Uneori pot apare discrazii sanguine — trombocitopenie, leucopenie, rareori agranulocitoză sau anemie aplastică. Alte reacţii de tip toxic sînt encefalita, nevritele, hepatita, criza nitritoidă. Medicaţia trebuie administrată sub supraveghere medicală şi oprită dacă apar simptome toxice. Antidotul în intoxicaţie este dimercaprolul (un agent chelator).

Principalele preparate folosite sînt **aurotioglucoza** (*solganal*), suspensie uleioasă pentru injecţii intramusculare şi **aur sodiu tiomalatul** (*miocrysin, tauredon*), soluţie apoasă pentru injecţii intramusculare. Aur sodiu tiomalatul, care este mai avantajos, se injectează o dată pe săptămînă, în primele 2 săptămîni cîte 10 mg, următoarele 2 săptămîni cîte 20 mg, apoi 50 mg/săptămînă, pînă la un total de 1 g. Dacă rezultatele sînt favorabile se continuă cu cîte 50 mg o dată pe lună, dacă nu tratamentul se opreşte.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BECKSHAFER W. — Zur Therapie rheumatischer Erkrankungen mit Pyrazol-Derivaten, *Forschr. Med.*, 1962, *80*, 899; BURRY A. F., DE JERSEY P., WEEDON D. — Phenacetin and renal papillary necrosis, *Med. J. Australia*, 1966, *1*, 873; CIOBANU V., ŞUŢEANU S., GEORGESCU C., BRUCKNER I. — Un nou antireumatic — indometacina, *Med. internă*, 1967, *1*, 117; DOMENJOZ R. — Synthetic antiinflamatory drugs; concepts of their mode of action, *Adv. Pharmacol.*, 1966, *4*, 143, Academic Press, New York; FEARNLEY M. E., MASHETER H. C. — A controled trial of flufenamic acid therapy in rheumatoid arthritis, *Ann. Phys. Med.*, 1966, *8*, 6, 206; FERREIRA S. H., VANE J. R. — New aspects of the mode of action of nonsteroid anti-inflammatory drugs, *A. Rev. Pharmacol.*, 1974, *14*, 57; FREYBERG R. H. — Gold therapy of rheumatoid arthritis, in Arthritis and Allied Conditions, ed. a 8-a, p. 455—482, Hollander J. D., McCarty D. J. (red.), Lea-Febiger, Filadelfia, 1972; GARATTINI S., DUKES M. N. G. (red.) — Symposium on nonsteroidal anti-inflamatory drugs, Milan 8—10 septembrie 1964, Int. Congr. Ser., nr. 82, p. 98, Exc. Med. Found., Amsterdam, 1965; HART F. D., BOARDMAN P. L. — Indomethacin, *Practitioner*, 1964, *192*, 828; HARVENGT C. — Perspectives nouvelles dans le domaine des antiinflammatoires, *Ars Medici*, 1974, *29*, 1, 43; MOERTEL C. G., AHMANN D. L., TAYLOR W. F., SCHWARTAU N. — Relief of pain by oral medications: a controlled evaluation of analgesic combinations, *J. Am. med. Ass.*, 1974, *229*, 55; MOSER R. H. — Bibliographies on diseases of medical progress: salycylates, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1967, *8*, 333; MOSORA N. — Indometacina, *Viaţa Med.*, 1967, 20, 1419; PAULUS H. E., WHITEHOUSE M. W. — Nonsteroid anti-inflammatory agents, A. *Rev. Pharmacol.*, 1973, *13*, 107; ROTHERMICH N. O. — An updated look of antirheumatic drugs, *Med. Clin. N. Amer.*, 1967, *51*, 5, 1213; SMITH P. K. — The pharmacology of salicylates and related compounds, *Ann. New York Acad. Sci.*, 1960, *86*, 38; STROESCU V. — Cîteva consideraţii privind investigarea clinică farmacologică a eficacităţii antiinflamatoriilor nesteroidiene în poliartrita reumatoidă, *Med. Internă*, 1974, *26*, 1, 5; TABAU R. L. — Utilisation de l'acide methiazinique en rheumatologie, *Inform. Ther.*, 1970, *8*, 2.

Scanned with OKEN Scanner

32. ANALGEZICELE EUFORIZANTE

Analgezicele euforizante, denumite şi *opoizi* sau *analgezice narcotice*, sînt medicamente caracterizate prin acţiune analgezică intensă, însoţită de multe ori de efect euforizant. Pericolul dezvoltării dependenţei este, de regulă, mare.

32.1. OPIUL ŞI MORFINA

Opiul este sucul uscat obţinut din capsulele de mac alb — *Papaver somniferum album*. *Opiul oficinal*, folosit ca medicament, se prepară prin uscarea, pulverizarea şi titrarea *opiului brut*. Principii activi, care reprezintă aproximativ 25% din greutate, sînt reprezentaţi de *alcaloizi cu nucleu fenantrenic — morfina, codeina* — sau cu *nucleu izochinolinic — papaverina, noscapina*.

Morfina$^+$ (*morphin*) este cel mai important alcaloid din opiu, căruia îi determină principalele acţiuni farmacologice.

Acţiunea analgezică, intensă şi specifică, se manifestă prin creşterea pragului senzaţiei dureroase, dar mai ales prin diminuarea componentei sale psihoafective. Durerea continuă să fie percepută, dar implicaţiile emoţionale, cu caracter de suferinţă — anxietate, teamă, panică, sindrom psihovegetativ — sînt atenuate. Durerea clinică, care este însoţită evident de suferinţă, este mai puternic influenţată decît cea provocată experimental. Durerea prelungită, care are o componentă emoţională majoră, răspunde mai bine decît cea de scurtă durată. Efectul analgezic este maxim la circa o oră de la injectarea subcutanată sau intramusculară şi se menţine 4—6 ore; în cazul administrării orale, efectul este maxim la 1—2 ore, fără să atingă valoarea obţinută prin injecţie, şi durează 5—7 ore. Dozele aproximativ echianalgezice la 2 ore de la administrare sînt de 10 mg pentru injecţia intramusculară şi 70 mg pentru calea orală.

Administrată în doze terapeutice, la omul normal, morfina produce obişnuit *liniştire*, o senzaţie de ameţeală şi uşoară confuzie cu caracter plăcut — *euforie*, sau neplăcut — *disforie*. În caz de dureri intense

Scanned with OKEN Scanner

şi anxietate, calmarea acestora este urmată de o stare de bine. Administrarea repetată întăreşte efectul euforizant. Uneori pot surveni tulburări psihice: gîndirea îşi pierde secvenţa logică, imaginaţia se exacerbează. După dozele mai mari bolnavul adoarme, dar poate fi trezit cu uşurinţă. Efectul liniştitor şi euforizant, deşi uneori avantajos terapeutic, reprezintă unul din factorii care favorizează dezvoltarea dependenţei. La anumite persoane morfina provoacă fenomene de excitaţie; acest comportament, relativ rar, este mai frecvent dacă alcaloidul se asociază cu scopolamina (pentru pregătire preoperatorie).

Mecanismul analgeziei şi altor efecte centrale ale morfinei, nu a fost precizat. Alcaloidul inhibă descărcările repetitive persistente ale neuronilor de asociaţie din căile polisinaptice, importante pentru răspunsurile nociceptive. Este probabil că acţiunea se exercită predominant la nivelul unor formaţiuni determinante pentru răspunsul afectiv la stimulii dureroşi; în acest sens, s-a dovedit că opioizii diminuează răspunsul unor structuri limbice la excitaţiile periferice. Prin cercetări folosind liganzi specifici marcaţi (de exemplu levorfanol, un analog al morfinei), a fost demonstrată existenţa unor receptori specifici pentru opioizi, cu structură proteolipidică. Aceştia se găsesc în creier, mai ales în sistemul limbic, fiind mai numeroşi în fracţiunile subcelulare bogate în membrane sinaptice. Receptorii morfinici ar corespunde existenţei în sistemul nervos central a unui ligand endogen — o oligopeptidă cu g.m. 1000-1200, denumită *enkefalină* sau MLF (*„morphine-like factor"*) — care funcţionează probabil ca factor sinaptic modulator, cu rol inhibitor în

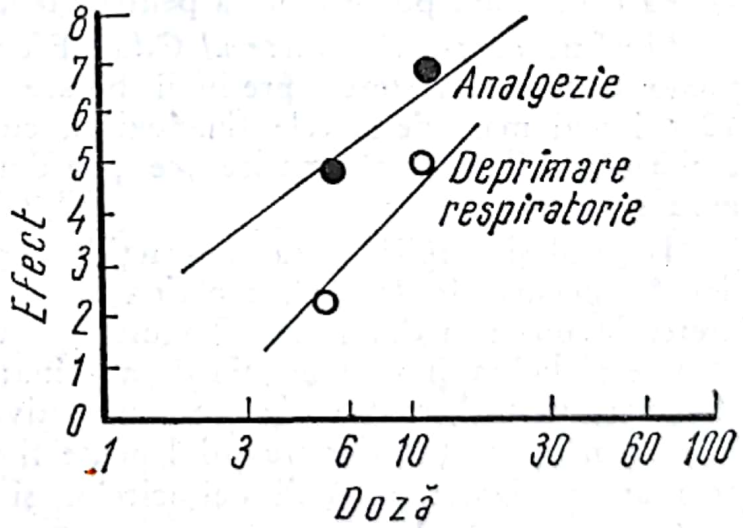


Fig. 65. Comparaţie între efectul analgezic şi cel deprimant respirator al morfinei, la om. Pe abscisă log doză (mg, subcutanat), pe ordonată intensitatea efectului analgezic (cantificat, timp de 6 ore, în afecţiuni dureroase) şi intensitatea deprimării respiratorii (diminuarea sensibilităţii ventilaţiei alveolare la CO_2) (după Seed J. C., Wallenstein S. L., Houde R. W., Bellville J.W. — Arch. Int. Pharmacodyn., 1958, *116*, 293, modificat).

mecanismul durerii. Opioizii pot fi consideraţi ca agonişti de tipul acestui factor endogen.

Morfina *deprimă centrul respirator* şi îi scade reactivitatea la acţiunea excitantă a bioxidului de carbon. Pentru dozele terapeutice

debitul ventilator nu este practic modificat, deoarece micşorarea frecvenţei este compensată de creşterea amplitudinii mişcărilor respiratorii; totuşi, se produce oarecare retenţie de bioxid de carbon. După dozele mari respiraţia devine rară şi superficială, iar debitul ventilator scade marcat. În intoxicaţie respiraţia poate deveni periodică (de tip Cheyne-Stokes) şi, în cele din urmă, se opreşte prin paralizie centrală. Centrul tusei este deprimat şi sensibilitatea la aferenţele vagale diminuă. *Efectul antitusiv* este intens, dar rar utilizat din cauza pericolului dependenţei.

Morfina, în doze terapeutice, provoacă uneori *greaţă şi vomă.* Efectul se datoreşte stimulării zonei chemoreceptoare specifice din bulb, dar are probabil şi o componentă vestibulară, dovadă că bolnavii care stau în picioare şi fac mişcări, prezintă vărsături mai frecvent. Dozele mari de morfină au acţiune antivomitivă, deprimînd centrul vomei.

Efectele asupra tubului digestiv sînt complexe. Motilitatea stomacului scade, dar creşte tonusul porţiunii antrale şi al duodenului incipient. De asemenea creşte tonusul intestinal, mai ales la nivelul sfincterelor; pot apare spasme, urmate uneori de scurte perioade de hipotonicitate. Contracţiile ritmice nepropulsive ale intestinului sînt favorizate, dar undele peristaltice propulsive diminuează. Sînt inhibate secreţiile gastrică, biliară şi pancreatică. Ca rezultat al acestor acţiuni tranzitul intestinal este întîrziat, consistenţa scaunului creşte şi se produce *constipaţie.* Efectul este predominant de natură periferică, fiind datorit acţionării unor receptori morfinici situaţi probabil în plexurile nervoase intramurale. Constipaţia apare obişnuit ca efect nedorit. Uneori întîrzierea tranzitului poate fi utilă pentru combaterea diareei.

Morfina *contractă sfincterul Oddi.* Efectul, inegal în condiţii clinice, poate duce la creşterea presiunii biliare (mergînd pînă la valori de 10 ori mai mari decît cele fiziologice), cu dureri însoţite de creşterea amilazei şi lipazei plasmatice (ce poate persista 24 ore după o singură doză).

Tonusul şi amplitudinea contracţiilor ureterale sînt de obicei mărite, dar la persoanele la care morfina scade evident diureza motilitatea ureterală poate fi diminuată. Tonusul detrusorului vezicii urinare creşte — uneori bolnavii simt nevoia de a urina; de asemenea este contractat sfincterul vezical, cu favorizarea consecutivă a retenţiei de urină. Uterul este puţin influenţat, dar travaliul poate fi întrucîtva prelungit, probabil prin antagonizarea acţiunii ocitocicelor şi secundar efectelor centrale.

Dozele mari de morfină contractă musculatura bronşică. Starea astmaticilor poate fi înrăutăţită, la aceasta contribuind bronhoconstricţia, deprimarea respiraţiei şi a reflexului de tuse, ca şi uscarea secreţiilor.

Contracţia sfincterului pupilar (datorită stimulării nucleului nervului oculomotor) determină *mioza,* caracteristică pentru majoritatea opioi-

Scanned with OKEN Scanner

zilor. Dacă bolnavul reacţionează prin excitaţie, sau cînd deprimarea respiratorie este puternică, dimensiunea pupilei se măreşte.

Dozele terapeutice de morfină influenţează puţin circulaţia. Se produce vasodilataţie cutanată slabă. Circulaţia în creier poate creşte, ca urmare a acumulării de bioxid de carbon în sînge; consecutiv *creşte presiunea lichidului cefalorahidian.* La anumiţi bolnavi alcaloidul provoacă hipotensiune ortostatică; hipotensiunea poate fi periculoasă în caz de infarct de miocard, cord pulmonar, hipovolemie şi atunci cînd se asociază unele fenotiazine.

Morfina are *acţiune histamino-eliberatoare.* Aceasta este responsabilă de reacţiile de tip histaminic — prurit, mai ales perinazal, urticarie — care pot apare după injectarea alcaloidului. De asemenea contribuie la producerea vasodilataţiei şi bronhoconstricţiei.

Toxicitatea acută a morfinei este mare. Există posibilitatea apariţiei de fenomene toxice grave pentru doze ce depăşesc 30 mg subcutanat. Dozele mai mari de 60 mg subcutanat sau 120 mg oral pot fi mortale. *Intoxicaţia acută* se manifestă prin deprimarea profundă a sistemului nervos central, cu comă, relaxare musculară, mioză, respiraţie Cheyne-Stokes, şi, în stadiul agonic, colaps, midriază, paralizia respiraţiei. Ca tratament, se recomandă în primul rînd menţinerea liberă a căilor respiratorii şi asigurarea unei respiraţii adecvate. Se injectează intravenos *naloxonă* sau *nalorfină,* care combat deprimarea respiratorie, acţionînd ca antidoturi specifice.

Folosirea repetată a morfinei provoacă o *dependenţă caracteristică — morfinomania* — încrucişată pentru toţi opioizii. Dependenţa psihică este favorizată de efectul euforizant şi de terenul psihic al bolnavului — persoane anxioase cărora calmarea durerii şi/sau sedarea, senzaţia de saţietate sexuală, de protejare împotriva agresiunilor, le conferă o stare de bine particulară. Aceasta dă naştere unui comportament dominat de preocuparea de a procura toxicul, pentru care morfinomanii, de obicei pasivi şi liniştiţi, sînt capabili să comită acte antisociale. Toleranţa şi dependenţa fizică se dezvoltă repede — în cîteva zile cînd se injectează doze terapeutice mari la intervale de 4—6 ore, în cîteva săptămîni cînd se injectează 2 doze/zi. Efectele susceptibile de a diminua progresiv sînt analgezia, euforia, sedarea şi fenomenele toxice. Morfinomanii pot ajunge să suporte doze de 100—500 ori mai mari decît cele terapeutice. Sensibilitatea revine treptat, devenind normală la 8—10 zile după oprirea administrării drogului. Dependenţa fizică impune folosirea în continuare a morfinei pentru a evita *sindromul de abstinenţă.* După cîteva ore de la oprirea toxicului, morfinomanul dezvoltă progresiv un complex de simptome. Parte dintre acestea se încadrează într-un comportament intenţional, urmărind convingerea anturajului de necesitatea administrării drogului, dar cea mai mare

Scanned with OKEN Scanner

parte sînt determinate în mod real de privarea organismului de morfină. După 8—12 ore de la ultima doză apar rinoree, lacrimaţie, salivaţie, poate urma o mică perioadă de somn neliniştit, apoi anxietate, iritabilitate, tremor, insomnie, slăbiciune, midriază, căscături repetate, alternanţe de bufeuri cu sudoraţie excesivă şi frisoane cu piloerecţie, anorexie, greaţă, vomă, colici, mialgii şi dureri osoase, tahicardie şi hipertensiune, ejaculaţie sau orgasm; se produc deshidratare, dezechilibru acido-bazic, cetoză, bolnavul poate intra în colaps. Sindromul, care este maxim de 48—72 ore, se atenuează treptat şi dispare în decurs de 7—10 zile, dar simptome reziduale minore, de natură psihică şi vegetativă, pot persista timp de luni sau ani. Administrarea de naloxonă sau alţi antagonişti competitivi ai morfinei la morfinomani, precipită un sindrom de abstinenţă de mare gravitate. În condiţiile folosirii terapeutice a morfinei, sindromul de abstinenţă, de obicei blînd, nu este atribuit de bolnavi suprimării medicaţiei opiacee. Chiar la morfinomani formele grave sînt rare, deoarece dependenţa fizică este limitată prin cantităţile mici de toxic la dispoziţie (din cauza restricţiilor).

Toleranţa la morfină este, în mică măsură, de natură farmacocinetică, drogul fiind ceva mai repede metabolizat. Fenomenul este însă, în principal, de ordin farmacodinamic, constînd în adaptarea progresivă a celulelor neuronale şi altor structuri, la acţiunea morfinei. Este probabil că prezenţa îndelungată a opioidului induce formarea unui factor cu acţiune antagonistă, ceea ce explică necesitatea de cantităţi progresiv mai mari de morfină pentru a obţine efectul dorit. Un asemenea factor cu structură oligopeptidică (NLF — *„naloxone-like factor“*) a fost de curînd izolat din creierul animalelor devenite tolerante. Acelaşi mecanism poate explica dependenţa fizică. Stimularea continuă a receptorilor morfinici ar duce la hiperfuncţia adaptativă a unui sistem antagonist. Înlăturarea stimulului prin oprirea medicaţiei face ca sistemul antagonist să devină hiperfuncţional, provocînd un sindrom de abstinenţă caracterizat, în general, prin simptome inverse decît cele produse de morfină.

Potenţialul de a provoca dependenţă reprezintă principalul dezavantaj al morfinei şi celorlalte analgezice euforizante. Dependenţa poate fi urmarea folosirii terapeutice a acestor medicamente, dar de obicei este legată de uzul extramedical. Autoadministrarea în scop aşa-zis experimental sau „recreaţional“, în condiţii de mediu social neprielnice, a dus la creşterea marcată a numărului drogaţilor în ţările capitaliste. Opioidul cel mai periculos în această privinţă este *heroina*. Se apreciază că numai în Statele Unite numărul heroinomanilor în perioada 1970—1972 a fost de peste 250 000, cuprinzînd în majoritate tineri. Consecinţele individuale şi sociale ale morfinomaniei sînt diferite, după cum drogul este utilizat sporadic sau intens şi constrîngător. În cazu-

Scanned with OKEN Scanner

rile uşoare dependenţii au un comportament aparent normal şi îşi îndeplinesc în oarecare măsură obligaţiile sociale. În cazurile grave se produce o decădere progresivă psihică şi fizică. Apar diferite complicaţii — infecţii (datorite injectării în condiţii neigienice), reacţii de hipersensibilitate; frecvenţa sinuciderilor şi a cazurilor de moarte violentă este mare.

Pentru tratamentul morfinomaniei sau a dependenţei la alte opioide este necesară, în primul rînd, oprirea administrării toxicului. Pentru a evita sindromul de abstinenţă grav morfina se înlocuieşte cu *metadonă* (un analog al morfinei), care, suprimată la rîndul ei (după circa 10 zile), provoacă un sindrom de abstinenţă relativ benign. După dezintoxicare se pot administra timp îndelungat antagonişti de felul naloxonei sau ciclazocinei, care conferă protecţie faţă de o eventuală reluare a toxicului, evitînd dependenţa şi sindromul de abstinenţă, inclusiv elementele de condiţionare a acestora. În general, tratamentul dependenţei morfinice este foarte dificil, considerînd caracterele farmacologice, supraadăugarea unor factori de condiţionare, terenul psihopatologic şi problemele de ordin social.

Morfina se absoarbe parţial şi inegal din intestin, repede de la locul injectării subcutanate sau intramusculare. Distribuţia se face în întregul organism, dar cantităţile ajunse în creier sînt relativ reduse. La copiii mici bariera hematoencefalică este mai permeabilă, ceea ce explică toxicitatea mare a alcaloidului. Morfina trece prin placentă în 3—6 minute de la injectarea la mamă; poate provoca deprimare respiratorie la nou-născut. În organism se metabolizează în special prin glucuronoconjugare. Se elimină urinar (ca morfină 3-glucuronid şi, în mică măsură, ca atare), 90% în primele 24 ore; 7—10% se excretă biliar (ca glucuronid), eliminîndu-se prin scaun.

Morfina se foloseşte ca atare şi sub formă de preparate de opiu. *Sulfatul de morfină* se administrează obişnuit în injecţii subcutanate, cîte 10 mg o dată. Pentru dozele mai mari — 20 mg — efectul analgezic este ceva mai prelungit, dar fenomenele nedorite, în special deprimarea respiraţiei, sînt mai importante. În urgenţe — de exemplu în edemul pulmonar acut — se pot injecta intravenos 4—8 mg. Calea orală este mai puţin utilizată. Farmacopeea Română prevede, ca doze maxime, 20 mg pentru o dată şi 60 mg pentru o zi.

Dintre preparatele de opiu sînt mai importante:

— *pulberea de opiu* oficinală, conţine morfină 10%; se administrează oral, doza maximă fiind de 150 mg pentru o dată şi 500 mg/zi;

— *extractul de opiu* (uscat) conţine morfină 20%; se administrează oral sau în supozitoare, doza maximă permisă fiind de 100 mg pentru o dată şi 200 mg pentru o zi;

— *tinctura de opiu* conţine morfină 1% şi se administrează oral; doza maximă permisă este de 1,5 g o dată şi 5 g/zi (1 g cuprinde 56 picături).

Morfina (ca şi celelalte analgezice euforizante) este *indicată* pentru acţiunea analgezică în toate afecţiunile însoţite de dureri intense, care nu pot fi calmate prin medicaţia etiopatogenică (antispastice, vasodilatatoare etc.), prin analgezice antiinflamatorii sau prin analgezice înrudite cu opioizii, dar care au acţiune mai slabă şi potenţial de dependenţă mic (codeină, propoxifen). Durerile cronice puternice ale cancerului, durerile traumatice şi cele postoperatorii, infarctul acut de miocard, colicele biliare şi ureterale, constituie indicaţii principale. În cancer, dozarea trebuie să fie progresivă, evitînd utilizarea dozelor mari de la început, deoarece instalarea toleranţei poate priva bolnavul de singura modalitate de liniştire a suferinţei. Folosirea în cadrul pregătirii preoperatorii este justificată atunci cînd bolnavul are dureri; indicarea în durerile postoperatorii trebuie rezervată situaţiilor care nu pot fi rezolvate prin alte mijloace. În colici este necesară asocierea unui antispastic — de obicei atropina — deoarece anestezicul linişteşte durerea, dar accentuează spasmul. În dispneea paroxistică şi edemul pulmonar acut din insuficienţa cardiacă stîngă, morfina acţionează favorabil prin calmare, deprimarea respiraţiei şi ca urmare a vasodilataţiei periferice (micşorarea rezistenţei periferice uşurează munca inimii). Preparatele de opiu se folosesc mai ales pentru acţiunea la nivelul tubului digestiv — în colici intestinale şi uneori în colicile biliare (cînd injectarea nu este posibilă). De asemenea sînt indicate în cazuri selecţionate de diaree epuizantă şi după ileostomie sau colostomie.

Morfina (şi ceilalţi opioizi) *trebuie evitată în toate situaţiile în care riscul dependenţei depăşeşte beneficiul terapeutic.* Deprimarea respiraţiei poate fi periculoasă în cursul anesteziei generale şi post-operator, ca şi în diferite afecţiuni însoţite de insuficienţă respiratorie — cord pulmonar, emfizem, cifoscolioză, astm bronşic; administrarea în timpul travaliului poate fi cauză de asfixie a nou-născutului. Este necesară prudenţă în caz de traumatisme craniene, unde consecinţele deprimării respiraţiei şi creşterii presiunii lichidului cefalo-rahidian pot fi grave. Morfina nu trebuie folosită după intervenţiile chirurgicale asupra tractului biliar şi în pancreatita acută hemoragică, deoarece produce spasmul sfincterului Oddi. Incidenţa distensiei abdominale şi a retenţiei de urină post-operator creşte, atunci cînd analgezicul este administrat ca medicaţie pre-operatorie sau pentru calmarea durerilor post-operatorii. La prostatici este favorizată retenţia acută de urină. Morfina este în general contraindicată la alergici, unde eliberarea de histamină este periculoasă. Mixedemul şi vîrsta înaintată impun prudenţă în dozare (sensibilitatea este crescută). În insuficienţa hepatică nu trebuie injec-

Scanned with OKEN Scanner

tate doze repetate (din cauza detoxificării necorespunzătoare). Morfina este contraindicată la copiii mici.

Codeina, un ester metilic al morfinei care se găseşte în cantităţi mici în opiu (0,5%), este preparată pentru uzul medical din morfină. Are acţiune analgezică mai slabă decît morfina şi este un antitusiv eficace. Pericolul de dependenţă este comparativ mic.

32.2. DERIVAŢII DE MORFINĂ CU ACŢIUNE ANALGEZICĂ

Pornind de la nucleul morfinei şi cel al codeinei au fost obţinuţi o serie de derivaţi semisintetici. Dintre aceştia, unii au *acţiune anal-*

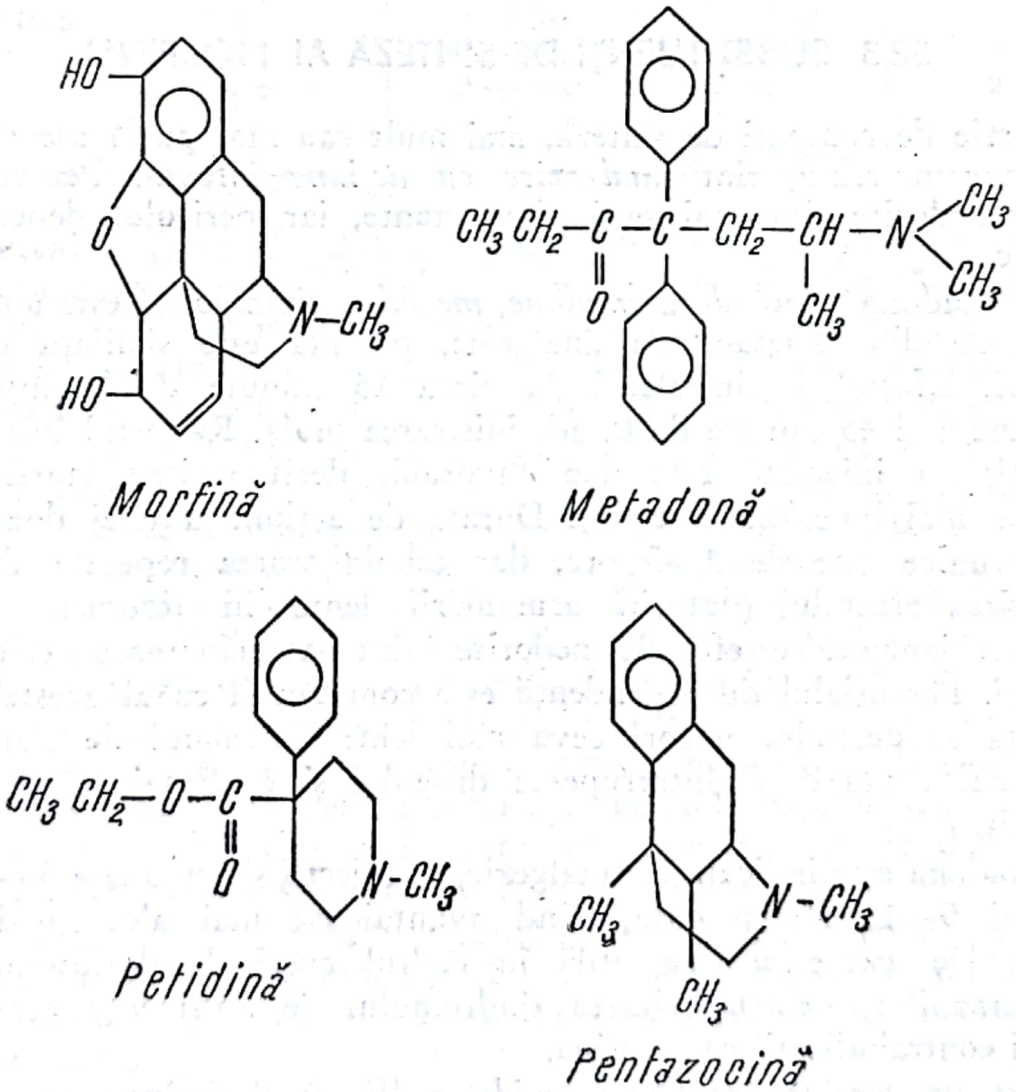


Fig. 66. Structura chimică a principalelor analgezice euforizante.

gezică intensă, un potențial mare de a dezvolta *dependența* și efecte nedorite asemănătoare morfinei. Alții (*dionina, dihidrocodeina, hidrocodona*) au acțiune analgezică slabă și efecte nedorite puțin importante, fiind folosiți mai ales ca *antitusive*.

Hidromorfona$^+$ (*hydromorphon hydrochlorid, dilaudid*), **oximorfona** (*oxymorphon*) și **metoponul** au proprietăți similare morfinei. Dozele aproximativ echivalente ca acțiune analgezică cu 10 mg morfină sînt de 1,5 mg hidromorfonă, 1—1,5 mg oximorfonă și 3,5 mg metopon.

Heroina (*diacetylmorphin, diamorphin*), care se prepară cu ușurință din morfină, are potență mai mare decît aceasta și acțiune rapidă (trece ușor prin bariera hematoencefalică, fiind transformată în creier în morfină). Dependența, foarte periculoasă, a făcut ca drogul să fie interzis.

32.3. SUBSTITUENȚI DE SINTEZĂ AI MORFINEI

O serie de compuși de sinteză, mai mult sau mai puțin asemănători chimic cu morfina, sînt *analgezice cu acțiune intensă*. Pentru unii, efectele nedorite sînt mai puțin importante, iar pericolul dependenței mai mic.

a) **Metadona** (*methadon, amidone, mecodin, sintalgon*$^+$) este un opioid derivat de difenilmetan. Ca analgezic, potența este similară celei a morfinei. Efectul se instalează la circa 15 minute de la injectarea subcutanată și 45 minute de la administrarea orală. Raportul între doza orală și cea injectată este mai favorabil decît pentru morfină (se absoarbe mai bine din intestin). Durata de acțiune a unei doze terapeutice unice este de 3—5 ore, dar administrarea repetată duce la prelungirea efectului (datorită acumulării lente în țesuturi). Pentru dozele echianalgezice efectele nedorite sînt asemănătoare celor ale morfinei. Potențialul de dependență este comparabil cu al acesteia, dar toleranța se dezvoltă uneori ceva mai lent; sindromul de abstinență apare mai tîrziu după întreruperea drogului și este mai blînd și mai prelungit.

Metadona este indicată ca analgezic, în injecții subcutanate 5—10 mg, sau oral 5—15 mg o dată, fiind avantajoasă mai ales în durerile cronice. De asemenea este utilă în cadrul curei de dezintoxicare a morfinomanilor, pentru evitarea sindromului de abstinență grav. Are aceleași contraindicații ca morfina.

Dextromoramida (*dextromoramide, palfium*) și **dipipanona** (*dipipanone*) sînt asemănătoare chimic și farmacologic cu metadona. Fenadoxona

Scanned with OKEN Scanner

(*phenadoxon*) are de asemenea proprietăţi asemănătoare, dar durata de acţiune este mai scurtă (1—3 ore) şi pericolul dependenţei mai mic.

Dextropropoxifenul (*dextropropoxyphen hydrochlorid*), alt compus înrudit cu metadona, are acţiune analgezică slabă, asemănătoare codeinei. Pericolul dependenţei este neglijabil.

Tabelul XIV

Cîteva caracteristici farmacoterapeutice ale morfinei şi principalelor analgezice opioide

Medicamentul	Intensitatea acţiunii analgezice	Durata de acţiune	Doza obişnuită pentru o dată	Potenţialul de dependenţă
Morfină	3+	4—6 ore	10 mg	3+
Hidromorfonă	3+	2—4 ore	1,5 mg	3+
Metadonă	3+	3—5 (6—8) ore	5—10 mg	2+
Petidină	2+	2—4 ore	100 mg	2+
Pentazocină	2+	2—4 ore	30 mg	±

b) **Petidina** (*pethidin, dolantin, meperidin, mialgin*$^+$) este un compus de sinteză cu nucleu fenilpiperidinic. În injecţie subcutanată doza echianalgezică cu 10 mg morfină este de 80—100 mg; efectul se instalează în circa 10 minute şi este de scurtă durată — 2—4 ore. Raportul între doza orală şi cea injectată este mai bun decît în cazul morfinei (se absoarbe mai bine din intestin); pentru administrarea orală efectul este ceva mai durabil. Ca particularităţi farmacodinamice, petidina este mai sedativă decît morfina, nu are efect antitusiv, este mai puţin spastică — creşte slab presiunea intrabiliară, efectul constipant este redus, nu modifică contracţiile uterine în timpul travaliului. Deşi deprimă respiraţia ca şi morfina, dozele echianalgezice injectate în travaliu afectează mai puţin respiraţia la nou-născut. Dozele mari de petidină pot provoca fenomene de excitaţie centrală: hiperexcitabilitate reflexă, tremor, secuse musculare, convulsii, halucinaţii. Există acelaşi risc de dependenţă ca pentru morfină, dar toleranţa se dezvoltă mai lent, sindromul de abstinenţă apare mai repede, este de durată mai scurtă, iar fenomenele vegetative sînt mai slabe.

Petidina se foloseşte ca analgezic, fiind de ales în colici. Se administrează oral sau subcutanat, 100 mg odată. Trebuie utilizată cu multă prudenţă sau evitată în toate cazurile în care morfina este contraindicată.

Alfaprodina (*alphaprodine, nisentil*), **anilerdina** (*anilerdin*), şi **piminodina** (*piminodine*) au proprietăţi asemănătoare petidinei.

Scanned with OKEN Scanner

Tilidina (*tilidine, valoron*), înrudită chimic cu metadona, este un opioid activ pe cale orală. Ca analgezic este ceva mai eficace decît codeina, dar mai puţin decît morfina. Provoacă efectele subiective caracteristice analgezicelor euforizante şi poate suprima sindromul de abstinenţă la oprirea morfinei. Se administrează oral sau în injecţii, cîte 50 mg de cel mult 4 ori/zi (în durerile intense se poate creşte pînă la 400 mg/zi, fracţionat). Dozele trebuie micşorate în insuficienţa renală. Este contraindicată la copiii mici (sub 1 an) şi în timpul sarcinii.

Fentanilul (*fentanyl citrat*), compus asemănător chimic cu metadona, este un analgezic cu potenţă mare şi efect de scurtă durată. Se foloseşte în asociaţie cu *droperidolul* (un neuroleptic), în injecţii intravenoase, pentru realizarea *neuroleptanalgeziei,* în vederea intervenţiilor chirurgicale.

c) Pentazocina (*pentazocine, fortral*) este un derivat de benzomorfan. Ca analgezic, în administrare parenterală, 30—50 mg pentazocină corespund la 10 mg morfină. Efectul se instalează repede şi durează 2—4 ore. Pentru administrarea orală eficacitatea este mai slabă (probabil datorită metabolizării parţiale în peretele intestinal şi la primul pasaj prin ficat) — 50 mg pentazocină au efect analgezic similar cu 60 mg codeină. În general există variaţii individuale relativ mari în răspuns, care au fost puse pe seama particularităţilor de metabolizare (compusul este inactivat în majoritate în ficat, numai 5% din doza administrată eliminîndu-se ca atare prin urină).

Pentazocina are acţiune sedativă marcată. Ca şi ceilalţi opioizi deprimă respiraţia, efectul a 30 mg introduse parenteral fiind comparabil cu cel a 10 mg morfină; creşterea dozei nu duce însă la o creştere proporţională a deprimării respiratorii. Administrată în timpul travaliului afectează comparativ slab respiraţia nou-născutului (trece puţin prin bariera hematoencefalică). Ca şi morfina, pentazocina creşte presiunea lichidului cefalorahidian, efect care, alături de deprimarea respiratorie, poate fi dăunător în caz de traumatism craniocerebral. Tranzitul digestiv este întîrziat, dar acţiunea spastică este relativ slabă, iar presiunea intrabiliară creşte puţin. Dozele mari provoacă creşterea presiunii arteriale şi tahicardie, posibil datorită eliberării de catecholamine.

Riscul de dependenţă este mic în cazul administrării parenterale şi practic nul pentru calea orală. Pericolul este însă crescut la cei care au în antecedente dependenţă la alţi opioizi şi au fost dezintoxicaţi. Sindromul de abstinenţă, descris în cazurile rare de dependenţă la pentazocină, este relativ blînd şi se manifestă prin stare de rău, anxietate, sudoraţie, lacrimaţie, frison şi hipertermie, vomă. Pentazocina nu împiedică sindromul de abstinenţă la morfinomani; administrată la morfino-

Scanned with OKEN Scanner

mani poate declanşa sindromul de abstinenţă — se comportă ca un agonist parţial, cu proprietăţi antagoniste slabe.

Ca reacţii adverse, s-au semnalat sedare excesivă, vertij, greaţă, vomă, congestie cutanată şi transpiraţie, tulburări vizuale, rareori deprimare respiratorie, halucinaţii şi alte fenomene psihotice (la dozele mari), eozinofilie şi granulocitopenie.

Pentazocina se injectează subcutanat (are oarecare acţiune iritantă), intramuscular sau la nevoie intravenos — 30 mg o dată pentru durerile moderate, 45—60 mg pentru cele severe; se poate repeta după 3—4 ore. Calea orală trebuie preferată în cazul durerilor moderate, doza medie eficace fiind de 50 mg (25—100 mg) o dată, repetat la nevoie la fiecare 4 ore.

32.4. ANTAGONIŞTII MORFINEI

Anumiţi analogi chimici ai morfinei sau ai altor opioizi sînt capabili să împiedice deprimarea respiratorie şi alte efecte ale acestora, fiind utili în intoxicaţiile acute. Acţiunea antagonistă este de tip *competitiv*.

Nalaxona (*naloxone*), analogul N-alil al oximorfonei, injectată intravenos sau intramuscular, antagonizează deprimarea respiratorie şi hipotensiunea, provocate de dozele mari de analgezice euforizante. Administrată la morfinomani declanşează un sindrom de abstinenţă acut — fenomenele, care pot fi severe, se instalează în cîteva minute şi durează circa 2 ore. Antagonismul naloxonă-morfină se datoreşte blocării, prin competiţie, a receptorilor morfinici.

Naloxona este utilizată în tratamentul intoxicaţiei acute cu morfină şi alte analgezice euforizante. Se injectează intravenos 0,4—0,8 mg, apoi repetat, după nevoie, la fiecare 30 minute, pînă la cel mult 10 mg (lipsa eficacităţii la această doză pune problema unei greşeli de diagnostic).

Nalorfina (*nalorphine*), analogul N-alil al morfinei, injectată intravenos în doză de 5—10 mg, antagonizează rapid şi evident deprimarea respiratorie din intoxicaţia cu opioizi; de asemenea împiedică parţial efectul sedativ, efectul spastic, hipotensiunea, mioza, şi creşterea presiunii lichidului cefalorahidian, produse de aceştia. Administrată la morfinomani declanşează un sindrom acut de abstinenţă — simptomele sînt maxime după 30—45 minute şi se menţin cîteva ore.

În afara efectului antagonist, nalorfina are acţiuni proprii: provoacă analgezie comparabilă cu cea morfinică, deprimă relativ slab res-

Scanned with OKEN Scanner

piraţia, produce sedare şi somnolenţă, însoţite uneori de anxietate şi tulburări psihice cu caracter psihotic (mai ales halucinaţii vizuale). Aceste fenomene, care apar cînd nalorfina este injectată în afara intoxicaţiei cu opiacee, sînt antagonizate specific de naloxonă. În utilizare cronică, nalorfina poate determina un grad de dependenţă.

Acţiunile nalorfinei sînt de tip agonist-antagonist. Acest analog al morfinei se comportă ca *agonist parţial* — se fixează de receptorii morfinici şi îi acţionează slab, dar în prezenţa opioizilor se comportă ca antagonist, împiedicînd acţionarea receptorilor de către agoniştii deplini. Conform altei ipoteze, efectele de tip antagonist ale nalorfinei se datoresc blocării competitive a receptorilor morfinici, iar cele agoniste acţionării unor receptori asemănători, dar distincţi de aceştia. O altă posibilitate ar consta în existenţa a două stări conformaţionale ale aceluiaşi receptor morfinic, care fixează preferenţial moleculele agoniste, respectiv pe cele antagoniste; nalorfina s-ar fixa de ambele forme ale receptorului.

Nalorfina este medicamentul de a doua alegere (în lipsa naloxonei) în intoxicaţia acută cu morfină sau alţi opioizi. Nu poate fi folosită pentru acţiunea analgezică proprie din cauza efectelor psihotomimetice. Ca şi naloxona este contraindicată la morfinomani.

Levalorfanul (*levallorphan*) are proprietăţi asemănătoare nalorfinei.

Ciclazocina (*cyclazocine*), un derivat de benzomorfan înrudit cu pentazocina, diminuează sau împiedică efectul opioizilor. Datorită duratei lungi de acţiune şi a eficacităţii pe cale orală, se utilizează la foştii morfinomani, după dezintoxicare, pentru a evita recăderile. Dozele mari, administrate timp îndelungat, pot provoca dependenţă; întreruperea tratamentului declanşează un sindrom de abstinenţă caracteristic, relativ benign.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BRAUDE M. C., HARRIS L. S., MAY E. L., SMITH J. P., VILLAREAL J. E. (red.) — Narcotic Antagonists, *Raven Press*, New-York, 1974; CLOUET D. H. (red.) — Narcotic Drugs: Biochemical Pharmacology, Plenum, New-York, 1971; DENEAU G. A., SEVERS M. H. — Pharmacological aspects of drug dependence, *Adv. Pharmacol.*, *3*, 267, Academic Press, New-York, 1964; LASAGNA L. — The clinical evaluation of morphine and its substitutes as analgesics, *Pharmacol. Rev.*, 1964, *16*, 47; LEWIS J. W., BENTLEY K. W., COWEN A. — Narcotic analgesics and antagonists, *A. Rev. Pharmacol.*, 1971, *11*, 241; VANDAM L. D. — Clinical pharmacology of the narcotic analgesics, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1962, *3*, 827; WAY E. L., ADLER T. K. — The pharmacologic implications of the fate of morphine and its surrogates, *Pharmacol. Rev.*, 1960, *12*, 383; * * * — W. H. O. — Expert Comitee on Drug Dependence, XX-th Report. Technical Report nr. 551, Geneva, 1974.

Scanned with OKEN Scanner

33. ANESTEZICELE GENERALE

Anestezicele generale sau *narcoticele* sînt substanţe care provoacă deprimarea funcţiilor sistemului nervos central, manifestată, pentru dozele terapeutice, prin analgezie, pierderea cunoştinţei, reducerea activităţii reflexe şi relaxarea musculaturii striate.

În dezvoltarea anesteziei se descrie o succesiune de perioade şi faze, revenirea făcîndu-se în sens invers. Simptomele şi desfăşurarea lor sînt în oarecare măsură diferite, în funcţie de anestezicul folosit; de asemenea ele sînt influenţate de premedicaţie şi de intervenţia chirurgicală.

Perioada de inducţie a anesteziei generale este caracterizată prin fenomene de excitaţie, datorite înlăturării unor mecanisme frenatoare. Deprimarea centrală este slabă, circulaţia şi respiraţia nu sînt afectate. Pregătirea preoperatorie prin hipnotice şi sedative reduce excitaţia, pe cînd stimularea externă o creşte. În cadrul inducţiei pot fi separate două faze:

a) *Faza de beţie sau analgezie iniţială* se manifestă prin deprimarea progresivă a cunoştinţei, bolnavul rămînînd prezent în mediu (răspunde la întrebări). Pot apare euforie, stări onirice, halucinaţii. Percepţia senzorială este păstrată, dar sensibilitatea dureroasă este redusă. Există un grad variabil de amnezie. Această fază, bine suportată chiar în condiţii critice, realizează o analgezie suficientă pentru mici intervenţii chirurgicale, dar stimulii nociceptivi produşi de traumatism pot avea consecinţe dăunătoare.

b) *Faza de excitaţie sau delir* începe o dată cu pierderea cunoştinţei. Apar fenomene delirante şi agitaţie motorie automată.

Perioada de anestezie generală propriu-zisă este caracterizată de somnul anestezic, din care bolnavul nu poate fi trezit prin stimuli externi. Analgezia este de bună calitate, celelalte percepţii senzoriale sînt abolite. În fazele avansate respiraţia este deprimată, presiunea arterială scade, mecanismele de apărare homeostatică faţă de stress-ul chirurgical sînt deficitare. Pentru a evita o deprimare centrală prea puternică, intervenţiile se efectuează obişnuit la începutul acestei perioade, completînd

Scanned with OKEN Scanner

anestezia cu alte mijloace adjuvante. Simptomele perioadei de anestezie generală evoluează în trei faze:

a) *Faza de somn superficial* se manifesă prin somn liniştit, analgezie, tonus normal al musculaturii şi reflexe spinale prezente.

b) *Faza de somn profund* se caracterizează prin dispariţia treptată a reflexelor spinale şi relaxare musculară.

c) *Faza de alarmă* se manifestă prin deprimarea progresivă şi marcată a respiraţiei şi circulaţiei.

Perioada toxică culminează cu oprirea respiraţiei, colaps şi oprirea inimii.

Evoluţia diferiţilor indici fiziologici este caracteristică şi defineşte gradul de anestezie.

Respiraţia este de obicei rapidă şi neregulată în perioada de inducţie, datorită îndepărtării mecanismelor frenatoare, excitării reflexe prin iritaţie locală, ca şi stimulării prin hipoxie relativă şi hipercapnie. În perioada de anestezie propriu-zisă respiraţia devine regulată, apoi diminuează progresiv, ca urmare a scăderii reflectivităţii, a deprimării centrilor vegetativi şi a diminuării funcţiei muşchilor striaţi.

Principalul accident respirator este apneea toxică, care impune oprirea imediată a administrării anesteziculuí şi asistarea respiraţiei. Secreţiile traheobronşice, care pot fi crescute datorită iritării mucoasei şi nu se elimină din cauza deprimării mecanismelor de curăţire, pot provoca obstrucţia căilor respiratorii. Uneori de dezvoltă procese atelectazice, care favorizează apariţia infecţiilor pulmonare postoperatorii. Premedicaţia cu atropină evită hipersecreţia. La fenomenele obstructive intraoperatorii pot contribui căderea limbii în fundul gîtului, ca şi aspirarea vărsăturilor. Un alt accident posibil este spasmul laringian, — caz în care se injectează intravenos suxametoniu şi se asistă respiraţia.

Circulaţia este stimulată în perioada de inducţie — presiunea arterială este uşor crescută şi pulsul frecvent, datorită descărcării simpatosuprarenale. În anestezia profundă deprimarea centrilor vasomotori duce la scăderea progresivă a presiunii arteriale. Supradozarea provoacă colaps şi în cele din urmă oprirea inimii. Tratamentul anterior cu reserpină (care epuizează depozitele de noradrenalină), cortizoni (care inhibă funcţia corticosuprarenalei) sau unele neuroleptice fenotiazinice (cu acţiune simpatolitică) favorizează apariţia colapsului.

În fazele de început ale anesteziei generale reflexele vagale pot determina bradicardie, ritm nodal, chiar oprirea inimii. Aceste fenomene pot fi evitate prin atropinizarea prealabilă. Anumite substanţe anestezice favorizează apariţia de aritmii ectopice, mergînd pînă la fibrilaţie ventriculară; creşterea automatismului se datoreşte sensibilizării miocardului

Scanned with OKEN Scanner

la acţiunea catecholaminelor, prezente în exces în perioada de inducţie sau în condiţii de hipoxie. Atenuarea fenomenelor de excitaţie ale inducţiei printr-o premedicaţie corectă şi asistarea respiraţiei în fazele înaintate ale anesteziei, diminuează pericolul acestui tip de aritmii.

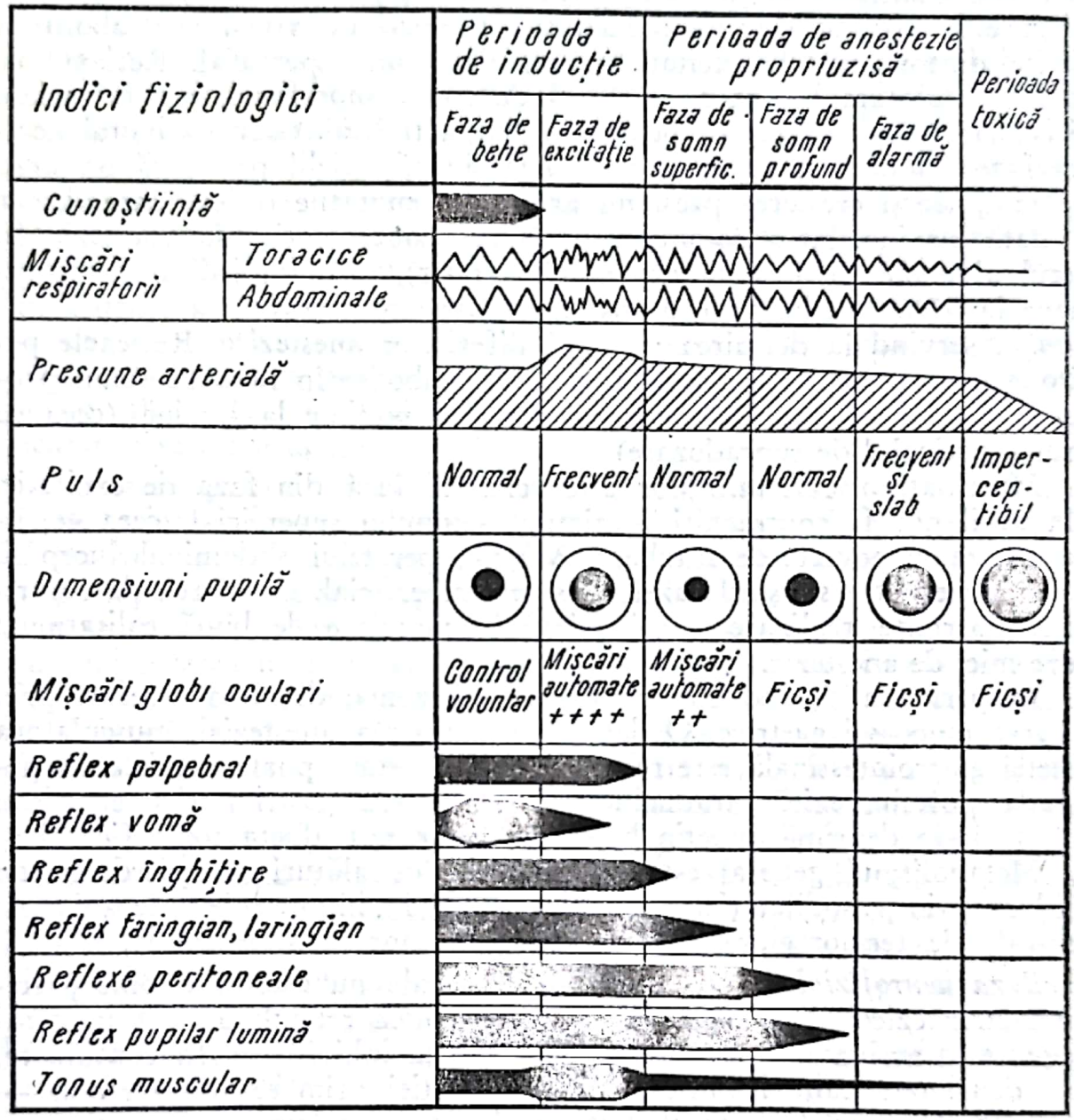


Fig. 67. **Fazele anesteziei generale şi semnele lor.**

Pupila, midriatică în perioada de inducţie datorită stimulării simpatosuprarenale, devine normală sau uşor miotică în somnul superficial şi cel profund, apoi se dilată brusc în faza de alarmă, consecutiv revărsării de adrenalină. Premedicaţia cu atropină favorizează midriaza,

Scanned with OKEN Scanner

iar cea cu morfină, mioza. Globii oculari prezintă mişcări automate în faza de excitaţie, care diminuează în somnul superficial, pentru ca în timpul somnului profund ochii să rămînă fixaţi cu privirea nazal.

Reflexele, hiperactive în perioada de inducţie, dispar progresiv o dată cu adîncirea anesteziei. Reflexul de clipire la atingerea genelor dispare la sfîrşitul fazei de excitaţie, reflexul de vomă este abolit la limita dintre faza de excitaţie şi cea de somn superficial. Reflexul de înghiţire dispare la începutul fazei de somn superficial, cel faringian, şi cel laringian (important pentru intubaţia traheală) către sfîrşitul acestei faze. În cursul somnului superficial incizia pielii provoacă un grad de tahipnee şi creşterea presiunii arteriale, fenomene reflexe care dispar o dată cu instalarea somnului profund; concentraţia de anestezic în aerul alveolar (echilibrată cu cea din creier), care împiedică aceste reflexe la 50% din bolnavi, a fost denumită „*concentraţia anestezică minimă*", servind la definirea potenţei diferitelor anestezice. Reflexele peritoneale se menţin timp îndelungat, fiind abolite în faza de somn profund, la sfîrşitul căreia dispare şi reflexul pupilar la lumină (ceea ce indică pericolul de supradozare).

Musculatura extremităţilor este relaxată încă din faza de excitaţie. Maseterii pot fi contractaţi în timpul somnului superficial, ceea ce îngreunează manevrele de intubare. Muşchii peretelui abdominal încep să se relaxeze către sfîrşitul fazei de somn superficial. Asocierea de curarizante permite realizarea unei relaxări musculare de bună calitate cu doze mici de anestezic.

În perioada de inducţie poate surveni vomă, declanşată reflex prin iritarea mucoasei gastrice. O dată cu progresarea anesteziei, musculatura netedă gastrointestinală este relaxată; această stare poate persista în perioada postanestezică, traducîndu-se prin stază gastrică şi meteorism. Anestezicele deprimă funcţia hepatică; unele pot afecta toxic ficatul.

Metabolismul general este scăzut, ceea ce alături de pierderea de căldură prin vasodilataţie, explică tendinţa la hipotermie. Mecanismele centrale de termoreglare sînt suprimate în anestezia profundă.

Baza neurofiziologică a anesteziei generale nu este încă bine precizată. Anestezicele blochează iniţial formaţiunea reticulară, atît în componenta sa activatoare corticală, cît şi în cea inhibitoare. În continuare, sînt deprimate căile lemniscale (ale percepţiei primare), diencefalul — nucleul centromedian, grupele intralaminare ale talamusului — şi, pentru dozele mari, nucleii de releu specifici ai talamusului. Fenomenele nu sînt unitare, existînd diferenţe importante în funcţie de substanţa anestezică.

Mecanismul intim, la nivel celular şi molecular, al anesteziei generale nu este cunoscut. Experimental, anestezicele inhibă eliberarea de acetilcolină şi diminuează sensibilitatea membranelor postsinaptice la me-

Scanned with OKEN Scanner

diator. Acţiunea primară este probabil de natură fizică, dovadă că profunzimea anesteziei depinde de numărul de molecule active la locul de acţiune şi nu de felul acestora. Relaţia doză-efect, de tip linear, ilustrează acţiunea nespecifică asupra unei cantităţi mari de substanţă celulară. Deprimarea neuronală a fost pusă în legătură cu liposolubilitatea mare a anestezicelor (dar aceasta explică mai curînd acumularea în ţesutul nervos, bogat în grăsimi), cu tensioactivitatea, cu capacitatea de a stabiliza agregatele moleculare de apă intracelulară (se formează clatraţi stabili, care afectează interrelaţiile proteine-apă, proprietăţile electrice, viteza reacţiilor enzimatice). Este probabil că un rol important îl au fenomenele de membrană — moleculele anestezice, pătrunse în faza lipidică, provoacă creşterea fluidităţii, dezorganizarea aranjamentului moleculelor fosfolipidice, modificarea porilor responsabili de translocările ionice. Biochimic, a fost descrisă o acţune deprimantă la nivelul proceselor oxidative, dar este probabil că aceasta este consecinţa şi nu cauza anesteziei; nu este însă exclus ca pentru anumite anestezice (de exemplu pentru barbiturice, ale căror molecule sînt ionizabile şi reactive chimic), acţiunea biochimică să fie primară.

Anestezia generală poate fi uşurată şi efectele nedorite limitate sau evitate, printr-o pregătire medicamentoasă judicioasă. Scopurile *medicaţiei preanestezice* sînt: calmarea bolnavului, liniştirea durerii (preoperator, postoperator, cît şi completarea efectului analgezic al anestezicelor), favorizarea unei inducţii rapide, plăcute, cu fenomene de excitaţie minime, micşorarea necesarului de anestezic general (respectiv evitarea dozelor cu risc toxic), împiedicarea salivaţiei, hipersecreţiei traheobronşice, vomei, bradicardiei şi a reflexelor vagale nocive. Asociaţiile preanestezice trebuie alese cu grijă, ţinînd seamă că, pe lîngă efectele dorite, diferitele medicamente pot accentua acţiunile deprimante ale anestezicelor — deprimarea respiratorie, hipotensiunea — şi pot întîrzia revenirea din anestezie. Medicaţia trebuie individualizată în funcţie de felul intervenţiei chirurgicale, de anestezicele generale alese şi modul lor de administrare, de starea bolnavului şi de alte tratamente primite anterior. Printre substanţele folosite în preanestezie sînt: barbituricele hipnotice, unele fenotiazine (promazină, prometazină), unele tranchilizante (hidroxizină, diazepam etc.), morfina sau alţi opioizi (petidină, pentazocină, fentanyl), atropina sau scopolamina.

Farmacocinetica anestezicelor generale variază în funcţie de proprietăţile lor fizico-chimice, care imprimă anumite particularităţi privind calea de administrare şi pătrundere în organism, captarea tisulară şi eliminarea. După calea de administrare se pot distinge anestezice inhalatorii şi anestezice intravenoase.

Anestezicele generale inhalatorii sînt lichide foarte volatile sau gaze, care se pot administra pe cale respiratorie, în circuit deschis (aplicarea

Scanned with OKEN Scanner

lichidelor volatile pe mască), prin insuflaţie (în gură, faringe sau trahee), în circuit semideschis (introducerea, în amestec cu oxigenul, cu ajutorul unui aparat de anestezie şi expirarea în atmosferă), în circuit semiînchis sau închis (cu refolosirea parţială sau totală a amestecului expirat, după extragerea bioxidului de carbon).

Distribuirea se face în diverse compartimente: aer alveolar, sînge, creier şi alte ţesuturi. Solubilitatea relativă în conţinutul compartimentelor traversate succesiv şi valoarea circulaţiei sanguine la nivelul acestora, determină viteza de echilibrare.

Pătrunderea anesteziceior inhalatorii în organism este în funcţie de concentraţia lor în aerul inspirat (tensiunea parţială), difuziunea prin membrana alveolară şi solubilitatea în sînge. O serie de factori pot influenţa realizarea unei concentraţii eficace. Astfel, deprimarea respiraţiei, apneea iritativă, volumul de aer rezidual (la emfizematoşi), spaţiul mort mare (aparatul de anestezie), diminuează cantitatea de anestezic care ajunge la locul de absorbţie. Dintre factorii care influenţează difuziunea prin membrana alveolocapilară este importantă mărimea moleculei anesteziculuí. Astfel, anestezicele gazoase care au molecula mică difuzează cu multă uşurinţă, ceea ce contribuie la rapiditatea efectului. Bariera mecanică constituită prin bronhoree sau anumite modificări patologice în plămîni întîrzie difuziunea.

Solubilitatea în sînge (în apă), respectiv coeficientul de partiţie sînge-gaz, este de asemenea importantă pentru viteza instalării anesteziei generale. Anestezicele cu solubilitate mare în sînge — de exemplu eterul, metoxifluranul — trec în sînge şi sînt captate în ţesuturi, în faza apoasă, în cantităţi mari; de aceea tensiunea lor pulmonară rămîne mică, crescînd lent către valorile necesare anesteziei cerebrale, de unde inducţia prelungită. Anestezicele puţin solubile în sînge — de exemplu protoxidul de azot, ciclopropanul — trec în sînge şi se acumulează în ţesuturi în cantităţi mici, ceea ce explică tensiunea pulmonară mare. Deoarece creierul are o circulaţie intensă şi este bogat în lipide, tensiunea anesteziculuí în acest ţesut se apropie repede de cea pulmonară, deci inducţia este rapidă. Halotanul, care are o solubilitate medie, se comportă intermediar.

Captarea tisulară este în funcţie de raportul dintre solubilitatea în sînge şi solubilitatea în mediul tisular, ca şi de valoarea circulaţiei locale. Datorită afinităţii mari pentru grăsimi, anestezicele se acumulează iniţial în ţesutul nervos, care este şi foarte bogat vascularizat. Ulterior, pe măsura recirculării, survine redistribuirea către ţesutul adipos, bogat în grăsimi, dar slab vascularizat.

Anestezicele inhalatorii sînt substanţe mai mult sau mai puţin inerte din punct de vedere chimic, deloc sau mai puţin metabolizate în organism (cu excepţia unor hidrocarburi halogenate — mai ales metoxifluranul).

Scanned with OKEN Scanner

Eliminarea se face pe cale respiratorie. Pe măsura prelungirii anesteziei ţesuturile se saturează şi concentraţia în sîngele venos creşte, ceea ce duce la creşterea eliminării către aerul din plămîni, respectiv la creşterea concentraţiei anesteziculuí în acesta. De aceea, odată cu prelungirii anesteziei este necesară scăderea concentraţiei anesteziculuí în aerul inspirat. La întreruperea administrării procesul se inversează, revenirea fiind paralelă cu inducţia.

Anestezicele generale intravenoase sînt în general electroliţi, reactivi chimic, care pot fi metabolizaţi în organism. Acţiunea lor este rapidă din cauza introducerii direct în circulaţie şi a acumulării iniţiale în creier. Revenirea din anestezie se face în timp scurt, datorită mai ales redistribuirii cu repeziciune de la creier către ţesutul muscular şi adipos.

33.1. ANESTEZICELE GENERALE INHALATORII

33.1.1. ANESTEZICELE VOLATILE

Eterul dietilic sau *eterul* este un lichid cu miros pătrunzător, iritant, care îi face inhalarea neplăcută. Coeficientul de partiţie sînge-gaz la om este de 15 (la 37°), iar cel grăsimi-apă de 3,2. Concentraţia anestezică minimă este de 1,9%.

Eterul provoacă o inducţie prelungită (15—20 minute fără premedicaţie), ceea ce face necesară o pregătire preanestezică îngrijită. Analgezia iniţială este de bună calitate. Toxicitatea este relativ mică, doza care opreşte respiraţia fiind dublă decît cea anestezică. Efectul excitant respirator, care apare în primele faze ale anesteziei, se datoreşte, în

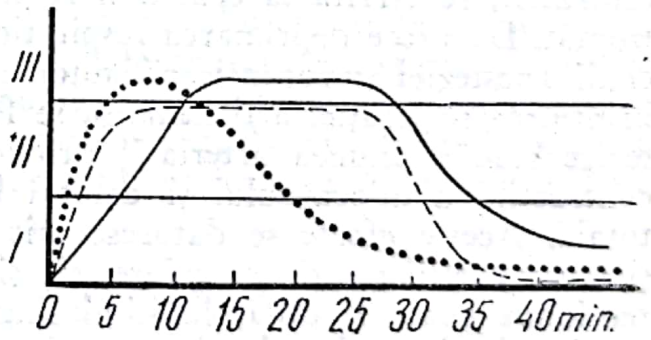


Fig. 68. Evoluţia anesteziei generale pentru eter (linie plină), protoxid de azot (linie întreruptă) şi hexobarbital (linie punctată); I şi II = perioada de inducţie, III = perioada de anestezie propriu-zisă (după Hauschild F., Görisch V. — Einführung in die Pharmakologie, ed. a II-a, p. 253, VEB-Thieme, Leipzig, 1968, modificat).

parte, reflexelor declanşate prin iritarea mucoasei căilor aeriene. Circulaţia este stimulată, consecutiv eliberării de catecholamine şi deprimării vagului cardiac. Presiunea arterială este uşor crescută chiar în faza de somn superficial, iar debitul cardiac se menţine normal. Stopul toxic al inimii survine tîrziu după oprirea respiraţiei, ceea ce permite reanimarea. Relaxarea musculară este aproape completă. Folosirea curarizantelor, ca şi aplicarea peritoneală de antibiotice aminozidice (care sînt capabile

Scanned with OKEN Scanner

să provoace bloc neuromuscular), impune prudență în dozare, deoarece eterul însuși are oarecare acțiune curarizantă.

Acțiunea iritantă locală provoacă hipersecreție bronșică, cu posibilitatea apariției de fenomene obstructive, atelectazie și infecții pulmonare postoperatorii. Eterul nu este indicat la bolnavii cu afecțiuni pulmonare. Greața și voma, datorite unor acțiuni centrale și iritației locale, sînt frecvente în perioade da inducție și după trezire. Pentru a evita efectul hipersecretor bronșic și voma, se recomandă premedicația cu atropină. Eterul, în amestec cu aerul (în proporție mai mare de 1,9%), oxigenul (în proporție mai mare de 2,1%) și protoxidul de azot, este explozibil; peroxizii formați prin expunere la aer pot crește pericolul de explozie. Prezența flăcărilor sau folosirea termocauterului nu sînt permise.

Eterul este indicat atît pentru analgezia inițială, cît și pentru anestezia generală. Folosirea, largă în trecut, este actualmente în oarecare declin.

Halotanul (*halothane, fluothane, narcotan*) este o hidrocarbură halogenată (conține în moleculă clor, fluor și brom). Coeficientul de partiție sînge-gaz este de 2,3, iar concentrația minimă anestezică 0,74 volume%. Activitatea intensă permite realizarea unei anestezii profunde, fără restricția oxigenului în amestecul inspirat.

Inducția și revenirea din anestezie sînt relativ prelungite. Analgezia este slabă iar relaxarea musculară incompletă, fapt pentru care deseori este necesară asocierea protoxidului de azot, opiaceelor și curarizantelor. Reflexele laringiene și faringiene sînt mult atenuate, tusea, laringospasmul și bronhospasmul sînt inhibate, maseterii sînt relaxați și salivația este redusă, ceea ce ușurează intubația traheală.

Halotanul deprimă respirația, efectul progresînd cu creșterea concentrației; reactivitatea centrului respirator la bioxidul de carbon scade treptat. Deoarece deprimarea respirației este un semn important al adîncimii anesteziei și controlează automat doza inhalată, se recomandă ca instituirea respirației artificiale să se facă numai la nevoie. Dozele anestezice scad presiunea arterială, provoacă brahicardie, micșorează forța contractilă a miocardului și debitul bătaie, reduc rezistența periferică totală. Aceste efecte se datoresc atît deprimării directe a miocardului și musculaturii netede vasculare, cît și unei acțiuni simpatolitice. Hipotensiunea poate fi utilă, limitînd sîngerarea în plagă (mai ales în chirurgia plastică), dar deprimarea circulatorie marcată, care apare pentru dozele mari, este periculoasă. Datorită vasodilatației periferice se pierde căldură, ceea ce explică frisoanele care pot apărea în perioada de revenire din anestezie. Halotanul sensibilizează miocardul ventricular la acțiunea catecholaminelor, favorizînd creșterea automatismului ectopic. Consecutiv pot apare aritmii, uneori grave. Aceste artimii sînt rare dacă anestezia se face corect, dar sînt frecvente în condiții de acidoză respiratorie, de hipoxie, sau în cazul cînd se produc descărcări de

Scanned with OKEN Scanner

catecholamine sau reflexe simpatice (prin intubaţia traheală, traumatismul chirurgical etc.), ca şi atunci cînd se injectează substanţe simpatomimetice. Musculatura uterină este deprimată, efect uneori avantajos în travaliu (pentru versiune şi extracţie).

Au fost semnalate cazuri rare de necroză hepatocelulară extensivă după anestezia cu halotan. La cîteva zile de la intervenţie bolnavul prezintă anorexie, greaţă, vărsături, febră, leucocitoză şi creşterea valorilor transaminazei glutamic-oxalacetică în ser. Evoluţia este rapid letală în circa jumătate din cazuri. Accidentul, mai frecvent la administrarea repetată a anesteziculuí, este probabil de natură alergică; nu este însă exclusă o acţiune toxică directă a halotanului sau a unor metaboliţi (metabolizarea se face în proporţie de 25%) asupra ficatului.

Metoxifluranul (*methoxyflurane, penthrane*), un eter halogenat, este un anestezic foarte activ; concentraţia anestezică minimă este de 0,16 volume %, iar pentru menţinerea anesteziei sînt necesare concentraţii de 0,2—0,8%, ceea ce permite inhalarea de cantităţi mari de oxigen. Inducţia este de lungă durată (10—15 minute), fapt pentru care se preferă injectarea iniţială de tiopental. Analgezia este de bună calitate, dar pentru relaxarea musculară sînt necesare doze relativ mari — se recomandă asocierea curarizantelor. Deprimarea respiratorie este mai puternică decît pentru halotan. Efectul hipotensiv este ceva mai slab — totuşi, pentru a evita o deprimare circulatorie marcată, se preferă folosirea metoxifluranului în doze mici, ca adjuvant al protoxidului de azot. Există riscul de aritmii ventriculare ectopice (prin sensibilizare la catecholamine). S-au semnalat cazuri de insuficienţă renală cu poliurie; este posibil ca la nefrotoxicitate să contribuie fluorura şi alţi produşi de metabolism (metoxifluranul este metabolizat în proporţie de circa 50%).

Enfluranul (*enflurane, ethrane*), alt eter halogenat, este un anestezic eficace, cu proprietăţi asemănătoare halotanului. Relaxează moderat musculatura (dar mai mult decît halotanul). Deprimă respiraţia şi circulaţia, poate provoca aritmii (prin sensibilizare la catecholamine). Pînă în prezent nu s-au semnalat accidente hepatice sau fenomene nefrotoxice, dar riscul nu este exclus.

33.1.2. ANESTEZICELE GAZOASE

Protoxidul de azot sau *oxidul nitros* este un anestezic cu potenţă mică — concentraţia anestezică minimă este de 101,1 volume % — şi cu efect rapid, corespunzător unui coeficient de partiţie sînge-gaz de 0,47. Are efect analgezic marcat, evident chiar în condiţiile inhalării în concentraţii de 10—35% (mult sub cele anestezice).

Inhalarea de protoxid de azot pur induce rapid anestezia, dar pentru a evita hipoxia trebuie adăugat, imediat după pierderea cunoştin-

Scanned with OKEN Scanner

ţei, oxigen 15—20%. Pentru menţinerea anesteziei (după inducerea acesteia cu un barbituric intravenos) se foloseşte amestecul de protoxid de azot 65 volume şi oxigen 35 volume %, dar la această concentraţie majoritatea bolnavilor se găsesc în faza de analgezie sau de delir, de aceea pentru completarea anesteziei se asociază mici cantităţi de halotan (sau alt anestezic volatil similar), barbiturice intravenos sau opiacee. Deoarece protoxidul de azot relaxează puţin sau nu relaxează musculatura striată, atunci cînd este necesar se adaugă curarizante. Circulaţia şi respiraţia nu sînt practic influenţate. Revenirea din anestezie se face rapid, greaţa şi voma sînt relativ rare. Amestecurile eter-protoxid de azot sînt explozibile.

Ciclopropanul (*cyclopropane*) este un gaz anestezic foarte activ şi foarte puţin toxic. Potenţa mare — concentraţia anestezică minimă este de 9,2 volume % — permite asocierea unor cantităţi mari de oxigen, ceea ce exclude pericolul hipoxiei, chiar în fazele înaintate ale anesteziei.

Inducţia este rapidă — durează 2—3 minute (solubilitatea în sînge este mică, coeficientul de partiţie sînge-gaz fiind de 0,46). Deoarece în perioada de inducţie pot apare delir şi laringospasm, se preferă injectarea intravenoasă prealabilă a unui barbituric. Efectul analgezic este marcat, fiind evident chiar la concentraţii mici, de 1 volum %. Relaxarea musculară este moderată. Deprimarea respiraţiei progresează cu doza, dar este relativ slabă; în condiţiile menţinerii respiraţiei spontane poate apare oarecare acidoză respiratorie. Presiunea arterială este în general puţin influenţată. Uneori valorile tensionale cresc uşor, ca urmare a măririi rezistenţei periferice (prin stimulare simpatică şi prin stimularea directă a musculaturii netede vasculare). Circulaţia este mai bogată în piele, muşchi, coronare, creier şi redusă în teritoriile renal, hepatic şi pulmonar. La cardiaci, în prezenţa hemoragiei sau în infecţiile grave, s-au semnalat accidente hipotensive. În cursul anesteziei cu ciclopropan pot apare diferite aritmii — bradicardie sinusală, ritmuri ectopice; aritmiile ectopice sînt mai frecvente la dozele mari sau în condiţii de acidoză respiratorie şi pot fi declanşate prin injectarea intravenoasă de atropină sau prin simpatomimetice. Anestezicul creşte uşor tonusul intestinal. De asemenea poate favoriza bronhospasmul.

Ciclopropanul este explozibil şi are un preţ ridicat. Se administrează în circuit închis sau semiînchis.

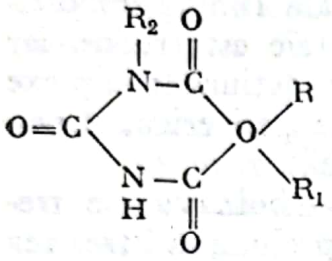
33.2. ANESTEZICELE GENERALE INJECTABILE INTRAVENOS

33.2.1. BARBITURICELE ANESTEZICE

Barbituricele folosite ca anestezice intravenoase sînt derivaţi substituiţi ai acidului barbituric. Înlocuirea oxigenului de la carbonul din

Scanned with OKEN Scanner

poziţia 2 cu un atom de sulf — *tiobarbiturice*, ca şi substituirea cu un radical metil la atomul din poziţia 1 — *barbiturice N-metilate*, sînt particularităţi chimice care măresc liposolubilitatea şi conferă acţiunea de foarte scurtă durată. Sărurile de sodiu ale compuşilor barbiturici sînt bine solubile în apă şi permit realizarea de soluţii injectabile. Acestea



nucleul barbituric

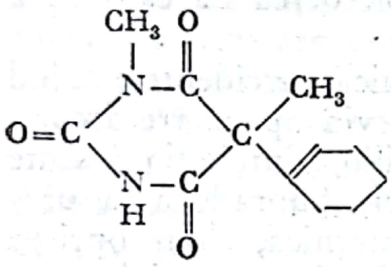
R_2= —CH_3 : barbiturice N-metilate

S=C : tiobarbiturice

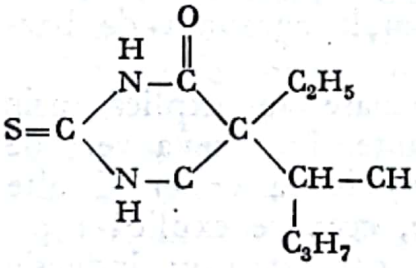
O=C : formă ceto

HO—C : formă enol

NaO—C : barbiturat sodic



hexobarbital



tiopental

Fig. 69. Nucleul barbituric şi principalele particularităţi chimice ale barbituricelor anestezice. Structura chimică a hexobarbitalului şi tiopentalului.

se prepară extemporaneu, deoarece bioxidul de carbon din aer, respectiv acidul carbonic, poate deplasa acidul barbituric din săruri, precipitîndu-l; în plus, barbituricele în soluţie se pot oxida spontan.

Injectarea intravenoasă provoacă foarte repede somn anestezic. Inducţia este plăcută, pierderea cunoştinţei fiind bruscă şi practic lipsită de fenomene de excitaţie. Dozele mici au efect antianalgezic, datorit probabil deprimării componentei inhibitoare a sistemului reticular. Dozele mari au efect analgezic moderat — este inhibată funcţia sistemului reticulat ascendent activator, dar căile lemniscale ale durerii nu sînt practic interesate. Relaxarea musculară este slabă. Deprimarea respira-

Scanned with OKEN Scanner

torie poate fi intensă imediat după injectare, dar în general este moderată, dozele obişnuite provocînd diminuarea volumului curent, însoţită de creşterea frecvenţei respiratorii. Reactivitatea centrului respirator la bioxidul de carbon este micşorată, chiar abolită în fazele avansate ale anesteziei, cînd scade şi răspunsul la stimularea chemoreceptorilor. Circulaţia este de regulă puţin afectată, presiunea arterială fiind nemodificată sau uşor scăzută la dozele obişnuite. Debitul bătaie este redus, iar rezistenţa periferică crescută (ca rezultantă a unor acţiuni complexe — deprimare miocardică directă slabă, vasoconstricţie periferică, deprimarea centrului vasomotor, acţiune ganglioplegică slabă).

Revenirea din anestezie se face relativ repede — bolnavul se trezeşte după 15—30 minute. Dacă anestezia a fost prelungită trezirea este întîrziată, uneori apar fenomene de excitaţie psihomotorie (accentuate de durere), frison, paloare, cianoză (dacă pierderea de căldură a fost mare).

Toxicitatea barbituricelor intravenoase este mică, accidentele fiind rare dacă administrarea se face corect. Uneori survin apnee trecătoare, tuse, laringospasm (declanşate de aspirarea secreţiilor, intubaţia înainte de vreme etc.), bronhospasm (mai ales la astmatici). Supradozarea provoacă relaxare musculară marcată, deprimarea puternică, chiar oprirea respiraţiei, colaps. Injectarea paravenos sau mai ales intraarterial poate fi cauză de necroză. Porfiria manifestă sau latentă reprezintă o contraindicaţie absolută, deoarece această boală este mult agravată de barbiturice.

Evoluţia anesteziei prin barbituricele intravenoase se explică prin caracteristicile farmacocinetice ale acestor substanţe. La cîteva zeci de secunde de la injectare, cantităţi mari se distribuie la creier şi alte organe (ficat, rinichi, inimă) bogat vascularizate, ceea ce explică rapiditatea efectului cu avantajele şi dezavantajele care decurg: inducţie rapidă, dar şi riscul accidentelor. În următoarele 15—20 minute, pe măsura recirculării sîngelui, mare parte din moleculele de anestezic se redistribuie către muşchii striaţi, apoi către ţesutul adipos (care are o circulaţie mai săracă). Procesul de redistribuire este responsabil de efectul de foarte scurtă durată, făcînd posibil controlul anesteziei în condiţiile folosirii căii intravenoase. În continuare barbituricele sînt metabolizate, bioinactivarea determinînd scăderea ulterioară a concentraţiei sanguine. Administrarea repetată, la intervale scurte, duce la acumulare; efectul devine mai intens şi mai prelungit pentru fiecare doză, pe măsura saturării ţesutului muscular şi adipos (care nu mai permite redistribuirea).

Barbituricele intravenoase sînt indicate, ca anestezic unic, pentru intervenţii chirurgicale de scurtă durată (cel mult 15 minute). De asemenea sînt larg folosite pentru inducţie, înaintea administrării altor

Scanned with OKEN Scanner

anestezice generale, sau ca supliment al unor anestezice cu potenţă mică (de exemplu protoxidul de azot). Pot fi utile pentru controlul diferitelor stări convulsive.

Tiopentalul sodic (*thiopental sodium, pentothal*) este principalul barbituric utilizat pentru anestezia intravenoasă. Soluţia injectabilă 2 sau 2,5% (concentraţiile mai mari sînt prea iritante) se prepară extemporaneu prin dizolvarea substanţei în apa distilată, soluţie salină sau soluţie glucozată izotonă (atenţie! în mediu acid tiopentalul precipită). Administrarea se face de preferinţă în injecţii intermitente. Pentru inducţie se introduc 100—250 mg în decurs de 10—30 secunde; pentru menţinerea anesteziei se pot repeta cîte 12,5—100 mg, după nevoie, fără a depăşi totalul de 1 g. În general, persoanele tinere necesită doze mai mari decît adulţii sau bătrînii (care metabolizează medicamentul mai lent), iar bărbaţii doze mai mari decît femeile; pentru obezi sînt de asemenea necesare doze mai mari. Tiopentalul se poate introduce şi în clismă, sub formă de soluţie apoasă 5—10% sau de suspensie uleioasă 20%, 30—50 mg/kg (fără a depăşi un total de 2 g).

Tiamilalul sodic (*thiamylal-sodium, surital*) şi **tiobutabarbitalul sodic** (*thiobutabarbital natrium, brevinarcon, inactin*) sînt alte tiobarbiturice cu proprietăţi asemănătoare tiopentalului. Potenţa este ceva mai mare, iar trezirea se face ceva mai repede.

Hexobarbitalul sodic (*hexobarbital sodium, hexobarbitone sodium, evipan natrium, cyclonal sodium*) este un barbituric N-metilat utilizat ca anestezic intravenos. Mişcările involuntare şi tusea sînt mai frecvente, deprimarea respiratorie mai marcată, complicaţiile circulatorii ceva mai frecvente decît pentru tiopental. Acţiunea iritantă locală este mai slabă. Pentru inducerea anesteziei se injectează intravenos 300—500 mg în soluţie 10%; pentru completarea anesteziei se injectează lent, cîte 1 ml soluţie 10%, adică 100 mg, în 15 secunde — pînă la cel mult 1 g doză totală.

Metohexitalul sodic (*methohexital sodium, brevital sodium*) alt barbituric N-metilat, este ceva mai activ decît tiopentalul şi hexobarbitalul. Produce relativ frecvent mişcări involuntare, tuse, strănut, laringospasm, uneori sughiţ în perioada postanestezică. Se acumulează mai puţin în ţesutul adipos şi este mai repede metabolizat.

33.2.2. ALTE ANESTEZICE INTRAVENOASE

Propanididul (*propanidid epontol*+) este o amidă fenoxiacetică, care injectată intravenos provoacă repede anestezie generală superficială. În timpul inducţiei se produce o hipotensiune trecătoare şi hiperpnee, urmată de hipoventilaţie. Fenomenele de excitaţie sînt relativ frecvente,

Scanned with OKEN Scanner

pot apare mişcări involuntare, greaţă şi vomă, rareori laringospasm. Revenirea din anestezie se face foarte repede, începînd la 3—5 minute şi fiind completă în 5—12 minute, în funcţie de doză. Durata scurtă a efectului se datoreşte probabil metabolizării rapide.

Propanididul se injectează intravenos sub formă de soluţie 5% (concentraţiile mai mari sînt iritante), doza obişnuită fiind de 5—10 mg/kg (mai puţin pentru copii, bătrîni şi debilitaţi). Este indicat pentru intervenţii chirurgicale sau diagnostice de scurtă durată (3—5 minute), sau pentru inducerea anesteziei (folosind în continuare anestezice inhalatorii). Asocierea suxametoniului impune prudenţă, deoarece efectul curarizant poate fi prelungit.

Ketamina (*ketamine hydrochlorid, ketalar*) este o substanţă înrudită chimic cu petidina. Injectată intravenos provoacă în circa 30 secunde anestezie chirurgicală, care se menţine 5—10 minute. Analgezia este profundă şi somnul superficial. Această *„anestezie disociativă"* s-ar datora deprimării selective a sistemului talamo-neocortical, înaintea interesării sistemului reticulat ascendent activator.

În timpul anesteziei tonusul muscular este normal sau uşor crescut, reflexele faringo-laringiene se menţin. Pot apare mişcări tonico-clonice ale extremităţilor. Respiraţia este de obicei stimulată, dar poate fi uneori deprimată trecător; injectarea prea rapidă provoacă hipoventilaţie marcată, chiar apnee. Presiunea arterială creşte cu 20—25% faţă de valorile iniţiale scurt timp după injecţie, revenind după 15 minute; rareori se produce hipotensiune cu bradicardie, chiar aritmii.

În perioada de revenire pot apare greaţă, vomă, ameţeli, cefalee, obişnuit minore. La circa 12% din bolnavi apar tulburări psihice: stări onirice, halucinaţii, delir, confuzie, excitaţie, comportament irațional. Apariţia acestor fenomene este favorizată de stimularea vizuală, tactilă şi verbală a bolnavului. Ele durează cîteva ore, dar recurenţe pot surveni timp de 24 ore. În cazurile severe se recomandă injectarea de barbiturice sau diazepam în doze mici.

Ketamina se foloseşte, ca agent anestezic unic, pentru intervenţiile chirurgicale de scurtă durată, care nu necesită relaxare musculară. De asemenea poate fi utilă pentru inducerea anesteziei (administrînd în continuare alte anestezice generale) şi pentru suplimentarea anesteziceior cu potenţă mică (de exemplu protoxidul de azot).

Asociaţia droperidol-fentanil este utilizată în cadrul tehnicii *„neuroleptanalgeziei"*. Efectele se datoresc combinării proprietăţilor neuroleptice ale droperidolului, cu cele analgezice, de tip euforizant, ale fentanilului.

Droperidolul (*dehydrobenzperidol*) este o butirofenonă înrudită cu haloperidolul. Tranchilizant major, potenţează efectul altor deprimante centrale, are acţiune simpatolitică — provoacă vasodilataţie şi hipotensiune, antagonizează aritmiile catecholaminice. Efectul apare la cîteva

Scanned with OKEN Scanner

minute de la injectarea intravenoasă, este maxim după circa 30 minute şi durează 2—4 ore, dar sedarea se poate menţine pînă la 12 ore. Poate provoca fenomene extrapiramidale.

Fentanilul (*fentanyl citrate*) este un analgezic opioid înrudit cu petidina. Doza de 0,1 mg este aproximativ echianalgezică cu cea de 10 mg morfină şi 75 mg petidină. Deprimă respiraţia, efectul fiind proporţional cu doza. Provoacă sedare, euforie şi alte fenomene psihice de tip morfinic, are potenţial de dependenţă. Greţurile şi voma sînt relativ rare. Poate fi cauză de bronhoconstricţie. Produce uneori o stare de contractură a musculaturii striate. După injectarea intravenoasă analgezia este maximă în cîteva minute şi se menţine 1—2 ore. Deprimarea respiratorie este mai durabilă.

Inovarul (*innovar*) sau **talamonalul** (*thalamonal*) sînt preparate injectabile care asociază 2,5 mg droperidol şi 0,5 mg fentanil (bază) la 1 ml. Se injectează intramuscular, 1—2 ml cu ½ oră înaintea intervenţiei, sau, în caz de urgenţă, 1—2 ml intravenos lent. Administrarea este urmată de liniştire psihomotorie marcată, analgezie profundă şi deprimarea parţială a cunoştinţei. Inima, ficatul şi rinichii nu sînt afectate toxic. Principalele efecte nedorite sînt deprimarea respiratorie (care face necesară ventilaţia asistată şi intubaţia traheală), hipotensiunea şi bradicardia. Injectarea intravenoasă rapidă poate provoca rigiditate musculară, interesînd mai ales muşchii respiratori (se foloseşte respiraţia asistată sau controlată, eventual se injectează un curarizant). În perioada de revenire pot apare greaţă şi vomă (în circa 10% din cazuri), sau simptome extrapiramidale (1%) — distonie, akatisie, crize oculogire (de obicei survin după 6—12 ore şi sînt calmate prin medicaţia antiparkinsoniană), rareori delir şi halucinaţii.

Neuroleptanalgezia se utilizează pentru premedicaţie, ca adjuvant al anesteziei generale şi anesteziei regionale şi ca mijloc anestezic în intervenţii diagnostice sau intervenţii chirurgicale minore. Este necesară prudenţă şi dozele trebuie corespunzător diminuate la bătrîni, debilitaţi, la bolnavii cu bronhopneumopatii cronice şi obstructive, la cei cu traumatisme craniene, în prezenţa bradiaritmiilor şi hipotensiunii, la hepatici şi la renali (pericol de acumulare). Parkinsonismul reprezintă o contraindicaţie.

33.3. ALCOOLUL ETILIC

Alcoolul etilic este un deprimant central, care prezintă mai ales interes toxicologic.

Dozele mici provoacă sedare şi somn hipnotic, cele mari au efect anestezic general, proprietăţi care nu pot fi folosite medical din cauza

Scanned with OKEN Scanner

toxicității mari. Efectul vasodilatator este de asemenea lipsit de valoare terapeutică. Concentrațiile mici — 5% — stimulează secreția gastrică, acțiune utilizată în scop diagnostic. Concentrațiile mari inhibă secrețiile digestive, provoacă pilorospasm și vomă. Crește diureza prin mecanism central.

Alcoolul este folosit de organism ca sursă de energie — fiecare gram furnizează 7 calorii, cruțînd materialul proteic. Valoarea ca aliment este mult limitată de toxicitate.

Ca acțiuni locale, este iritant, adstringent sau caustic, în funcție de concentrație. Aceste efecte se datoresc precipitării proteinelor și extragerii apei din țesuturi. Acțiunile locale sînt folosite în scop revulsiv, antipruriginos, necrozant și dezinfectant.

Utilizarea abuzivă provoacă fenomene toxice. Băuturile alcoolice acționează mai ales prin alcoolul etilic, dar și prin alcoolii superiori, eterii, aldehidele conținute, care potențează acțiunile alcoolului (posibil prin competiție pentru metabolizare) și au o toxicitate proprie. *Intoxicația acută* se manifestă inițial prin euforie, pierderea autocontrolului, diminuarea vederii și, în general, a senzoriului, prelungirea timpului de reacție, incoordonare motorie. Dacă cantitatea este mare, bolnavul adoarme și intră în comă. Doza letală de alcool este de aproximativ 700 ml (pe cale orală). Tratamentul se face cu cafeină; în comă sînt necesare măsurile obișnuite de susținere a funcțiilor vitale.

Fenomenele dăunătoare apar la șoferi chiar pentru dozele cele mai mici și se traduc prin micșorarea îndemînării, incapacitate de a face față situațiilor neprevăzute, distractibilitate, curaj și încredere nejustificate sau prudență excesivă, mișcarea exagerată a volanului, tendința de a merge pe mijlocul șoselei, aprecierea necorespunzătoare a distanțelor, viraje incorecte, întîrzierea frînării și altor reacții reflexe, revenire întîrziată din orbire, lipsă de discriminare a culorilor.

Dispoziția farmacocinetică este determinantă pentru caracteristicile intoxicației. Alcoolul se absoarbe din stomac și mai ales din intestin. Concentrația sanguină este maximă la 1—1½ ore de la ingestie. Laptele, grăsimile, zaharurile, mucilaginoasele, încetinesc absorbția. La concentrația sanguină mai mică de 1‰ apar ușoare tulburări de comportament. Pentru concentrațiile peste 1‰ (medico-legale pentru șoferi în țara noastră) tulburările de comportament sînt marcate. Moartea survine la concentrații ce depășesc 5‰. Se apreciază că pentru fiecare 25 g alcool (aproximativ 700 ml bere conținînd alcool 3,5%, 300 ml vin 8%, 90 ml țuică 28%, 66 ml coniac 38%, 55 ml whisky 45%) se produce o creștere a alcoolemiei cu 0,5 g/l (0,5‰).

Alcoolul este metabolizat în organism în proporție de 90—98%, restul eliminîndu-se ca atare prin urină și respirație. Ca urmare a epurării,

Scanned with OKEN Scanner

concentrația sanguină scade cu cîte 0,1—0,2 g/l în fiecare oră. Biotransformarea decurge după o cinetică de tip 0, cantitatea metabolizată fiind de circa 10 ml/oră; capacitatea maximă de metabolizare la om este de 450 ml/zi. Într-o primă etapă, alcoolul este transformat în acetaldehidă, în prezența NAD (care funcționează ca acceptor de H), sub influența alcooldehidrogenazei. Această enzimă, conținută în fracția solubilă a omogenatului de ficat, este responsabilă de 75—80% din metabolizare (pentru rest intervin catalaza și enzime oxidante microzomiale). Variațiile mari în activitatea enzimei sînt răspunzătoare de diferențele individuale mari ale procesului de biotransformare; copiii mici prezintă un deficit important de alcool dehidrogenază (activitatea enzimei devine normală abia la 5 ani), ceea ce explică toxicitatea mare a alcoolului la vîrstele mici. Aldehiddehidrogenaza continuă metabolizarea transformînd acetaldehida în acetat, care intră în ciclul Krebs fiind ars în CO_2 și apă. *Disulfiramul* și *carbimida calciu citratată* inhibă aldehiddehidrogenaza, provocînd acumularea în organism de cantități mari de acetaldehidă; acetaldehida se acumulează și sub influența metronidazolului și sulfamidelor antidiabetice, care pot provoca reacții de tip disulfiram (mecanismul lor de acțiune nu este cunoscut).

Alcoolul poate modifica activitatea unor enzime metabolizante. Dozele mari, administrate în condiții acute, inhibă metabolizarea anumitor medicamente, probabil datorită competiției pentru aceleași sisteme enzimatice metabolizante. Aceasta explică, în parte, relațiile de potențare dintre băuturile alcoolice și barbiturice. Ingestia cronică de alcool are consecințe inductoare enzimatice, ceea ce contribuie la dezvoltarea toleranței la băuturile alcoolice (prin fenomenul de autoinducție) și la alte medicamente — anestezice generale, hipnotice etc., care caracterizează alcoolismul.

Intoxicația cronică — alcoolismul — are caracter de *dependență*. Intervin, ca factori favorizanți, acțiunile psihotrope ale alcoolului, terenul constituțional, factorii educaționali și mediul social. Toleranța este în parte de ordin farmacocinetic (metabolizare mai intensă), în parte de ordin farmacodinamic (scăderea reactivității creierului la alcool). Toleranța și dependența fizică sînt parțial încrucișate pentru alcool, sedative și hipnotice. *Fenomenele de abstinență* apar obișnuit la 12—72 ore de la întreruperea băuturilor alcoolice și dispar în 5—7 zile. Gravitatea sindromului este în funcție de profunzimea, durata și continuitatea intoxicației. Principalele manifestări sînt tremorul (care poate fi însoțit de anxietate, slăbiciune, hiperreflexie, crampe musculare, sudorație, greață, vomă, halucinații), convulsiile de tip mare rău epileptic și starea delirant halucinatorie gravă cunoscută sub denumirea de *delirium*

Scanned with OKEN Scanner

tremens. Tulburările pot fi foarte grave, cu hipertermie, colaps, chiar moarte.

Abuzul cronic de băuturi alcoolice provoacă fenomene toxice datorite direct alcoolului, însoţite de fenomene carenţiale — mai ales deficit de tiamină. Alcoolicul prezintă de obicei anorexie (urmare a gastritei cronice şi aportului de calorii prin alcool), tulburări psihice diverse (mergînd pînă la stări psihotice), nevrite periferice. Ficatul poate fi afectat prin acţiune toxică directă şi prin carenţa nutriţională — ciroza este de 6 ori mai frecventă la alcoolici (pericolul este mai mare atunci cînd se ingeră zilnic cantităţi mari, depăşind 80 g alcool). Excesul de băutură poate precipita o hepatită acută. S-au semnalat tulburări metabolice diverse: creşterea producerii de lactat, acizi graşi, acid uric. Ingestia de băuturi alcoolice la persoanele obosite, carenţate, pe stomacul gol, poate fi cauzată de hipoglicemie, mergînd pînă la comă hipoglicemică (care poate fi confundată cu coma alcoolică propriu-zisă).

Tratamentul intoxicaţiei cronice constă, în primul rînd, în suprimarea băuturilor alcoolice, deziderat de obicei greu de îndeplinit din cauza cercurilor vicioase care înlănţuie alcoolicul. În anumite cazuri poate fi încercată *terapia de aversiune*. În acest scop se foloseşte disulfiramul (*disulfiram, antalcol*$^{+}$), toxic enzimatic care inhibă metabolizarea hepatică a alcoolului la etapa acetaldehidă. Acumularea acestui metabolit provoacă stare de rău, greţuri, vărsături. Ingestia de cantităţi mari de băuturi alcoolice sub tratament cu disulfiram poate fi urmată de tulburări grave, de aceea medicamentul trebuie folosit numai sub supraveghere medicală, la bolnavii dispuşi să coopereze.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ARSENI C., REINHARDT T. — Neuroleptanalgezia la bolnavii neurochirurgicali, *Chirurgia*, 1973, *22*, 12, 1119; BLACK G. W. — A review of the pharmacology of halothane, *Brit. J. Anaesth.*, 1965, *37*, 688; BUNKER J. P., VANDAM L. D. — Effects of anaesthesia on metabolism and cellular functions, *Pharmacol. Rev.*, 1965, *17*, 183; CATCHPOOL J. F. — Effect of anesthetic agents on watter structure, *Fed. Proc.*, 1966, *25*, 979; CLARK D. L., ROSNER B. S. — The neurophysiological effects of general anesthetics, *Anesthesiology*, 1973, *38*, 59; COHEN E. N. — Metabolism of volatile anesthetics, *Anesthesiology*, 1971, *35*, 193; CONSTANTINESCU G. — Valoarea clinică a ketalarului în anestezia la copil, *Chirurgia*, 1971, *20*, 9, 839; DUNDEE J. W. — Clinical pharmacology of general anesthetics, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1967, *8*, 91; KISSIN B., BEGLEITER H. (red.) — The Biology of Alcoholism, vol. I, II şi III, Plenum, New-York 1971—1974; LIEBER C. S. — Hepatic and metabolic effects of alcohol, *Gastroenterology*, 1966, *50*, 119; LITARCZEK G., CRISTEA I. — Efectele secundare ale unor droguri utilizate în anestezie-reanimare, *Viaţa med.*, 1964, *21*, 1501; PATON W. D. M., SPENDEN R. N. — Anaesthetics and the central nervous system, *Brit. Med. Bull.*, 1965, *21*, 1; PAULING L. — A molecular theory of general anesthesia, *Science*, 1961, *134*, 15; VANDAM L. D. — Anesthesia, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1966, *6*, 379.

Scanned with OKEN Scanner

34. HIPNOTICELE

Hipnoticele sau somniferele sînt substanţe folosite terapeutic pentru a induce sau a menţine somnul. Ele sînt deprimante generale ale sistemului nervos, fiind înrudite farmacodinamic cu anestezicele generale. Dozele utilizate terapeutic deprimă cu oarecare electivitate sistemul reticular ascendent activator, cu diminuarea consecutivă a activităţii electrice corticale.

Dozele mici au *acţiune sedativă*, provocînd diminuarea activităţii motorii spontane şi a ideaţiei, micşorînd reactivitatea la stimulii externi şi favorizînd apariţia somnului, atunci cînd condiţiile fiziologice şi de mediu sînt favorabile. Dozele mari *induc somnul* în orice condiţii şi îi cresc profunzimea. Efectul hipnotic se manifestă prin: scăderea latenţei somnului (bolnavii cu insomnie adorm în 20—30 minute, în loc de circa o oră), prelungirea timpului total de somn (de obicei moderată), scăderea timpului de veghe şi a numărului de treziri peste noapte. Modelul de somn provocat de majoritatea hipnoticelor este întrucîtva diferit de cel fiziologic — creşte timpul de somn lent (cortical), scade durata totală şi numărul perioadelor de somn rapid (pontic, cu vise, cu mişcări oculare rapide).

Unele hipnotice, aşa-numite *de inducere a somnului*, au durată de acţiune scurtă sau medie — între 2 şi 6 ore — fiind utile mai ales la bolnavii cu insomnie prin deficit de adormire. Altele — *hipnotice de menţinere a somnului*, au durată de acţiune lungă — 8 ore sau mai mult — fiind potrivite la bolnavii care se trezesc prea repede. Durata efectului depinde de compus, dar şi de doza şi de condiţiile ambiante.

Efectul hipnotic este greu de apreciat la om, datorită numeroşilor factori subiectivi care pot interfera rezultatul. Aceasta impune folosirea metodei dublu-orb, în cadrul unor studii comparative. Urmărirea electroencefalogramei permite stabilirea proporţiei stărilor de veghe, de somn lent şi de somn rapid.

Majoritatea hipnoticelor au *proprietăţi anticonvulsivante*, evidente clinic mai ales la compuşii cu acţiune de lungă durată, utili în epilepsie.

Deprimarea centrală poate avea *aspecte nedorite*. Sedarea este caracterizată prin diminuarea performanţelor psihomotorii, care se men-

Scanned with OKEN Scanner

ţin 8 ore sau mai mult (chiar pentru substanţele considerate a avea acţiune de scurtă durată). Corespunzător, apar dificultăţi în conducerea autovehiculelor, diferitele activităţi care presupun atenţie şi îndemînare sînt îngreunate, performanţele atletice sînt mai mici. Efectul deprimant al băuturilor alcoolice este aditiv. Alte fenomene nedorite sînt starea de oboseală, ameţelile, buimăceala, care survin uneori la trezire, mai ales după dozele mari de hipnotice cu acţiune prelungită. În cazul abuzului cronic aceste simptome pot deveni permanente. Este posibil ca la aceasta să contribuie scurtarea perioadei de somn rapid, care este indispensabil pentru echilibrul fiziologic al sistemului nervos central. Starea de excitaţie prin dezinhibiţie, care precede uneori somnul, poate fi neplăcută pentru dozele mari şi în prezenţa stimulilor dureroşi. La unele persoane hipnoticele pot provoca, paradoxal, fenomene de excitaţie, cu euforie şi iritabilitate. La bătrîni survin uneori episoade confuzive.

Reacţiile alergice, relativ rare, se manifestă de obicei sub formă de erupţii cutanate morbiliforme. Ele impun oprirea medicaţiei şi contraindică repetarea administrării.

Folosirea îndelungată a hipnoticelor, în doze mari, poate duce la *dependenţă*. Fenomenul este mai frecvent la compuşii cu acţiune de scurtă durată, care sînt preferaţi datorită rapidităţii şi intensităţii efectului. Sindromul de abstinenţă survine la mai puţin de 24 de ore după întreruperea medicaţiei, în cazul hipnoticelor cu acţiune de scurtă durată, şi după mai multe zile, în cazul celor cu acţiune prelungită. Intensitatea este variabilă, fiind în general slabă pentru ultimele şi atunci cînd au fost utilizate doze relativ mici. Simptomele constau în tulburări electroencefalografice în timpul somnului, anxietate, senzaţie de slăbiciune, tremor, convulsii şi fenomene psihotice. În această situaţie este necesară reluarea tratamentului hipnotic, apoi întreruperea treptată.

Intoxicaţia acută cu hipnotice se manifestă prin *anestezie generală profundă*, cu caracter de *comă*. Tratamentul constă în favorizarea eliminării toxicului, susţinerea funcţiilor vitale şi evitarea complicaţiilor infecţioase.

34.1. HIPNOTICELE CU STRUCTURA AMIDICĂ

34.1.1. BARBITURICELE HIPNOTICE

Barbituricele sînt derivaţi ai acidului barbituric, un compus cu nucleu pirimidinic rezultat din condensarea ureei cu acidul malonic. Compuşii activi ca hipnotice prezintă radicali alifatici, aliciclici sau aro-

Scanned with OKEN Scanner

matici la C 5. Numărul optim de atomi ai celor 2 radicali este de 5—8. Prezența unor radicali asimetrici, nesaturați, sau halogenați face să crească acțiunea hipnotică. Cînd radicalii substituenți au catena ramificată sau structură aliciclică acțiunea este de scurtă durată. Compușii

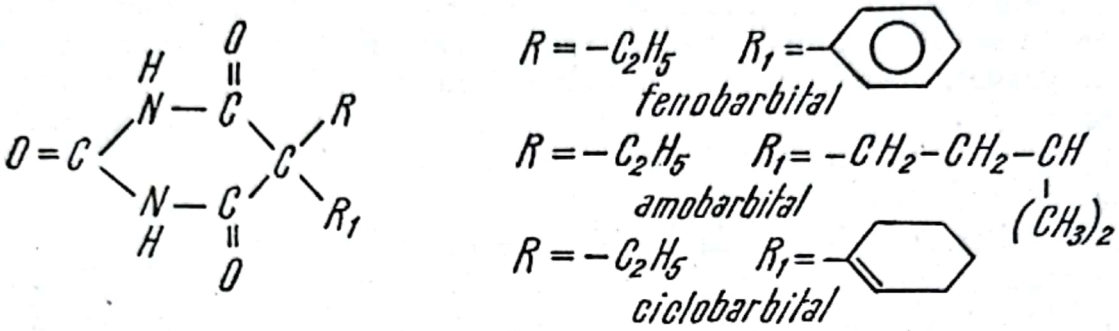


Fig. 70. Structura chimică a unor barbiturice hipnotice.

N-metilați și tiobarbituricele au acțiune de foarte scurtă durată și se folosesc ca anestezice intravenoase.

În funcție de doză, barbituricele au *acțiune sedativă, hipnotică sau anestezică generală.* Dozele mici provoacă sedare cu deprimarea performanțelor psihomotorii. Dozele ceva mai mari induc somnul, care se menține obișnuit 6—7 ore în condiții favorabile (mai mult pentru compușii cu acțiune de lungă durată). Barbituricele au *proprietăți anticonvulsivante,* care pentru unii compuși sînt evidente chiar la dozele mici. Nu au acțiune analgezică — dozele utile terapeutic pot chiar crește reacția la stimulii dureroși; acțiunea de potențare a analgeziei produse de analgezicele-antipiretice este îndoielnică. Respirația și circulația nu sînt practic modificate de dozele terapeutice (în afara deprimării slabe, firești pentru starea de somn).

Barbituricele influențează funcția enzimelor hepatice. În condiții acute ele inhibă competitiv citocromul P 450 și NADH citocrom c — oxidoreductaza, diminuînd metabolizarea unor medicamente și a unor steroizi fiziologici. Administrate repetat au *acțiune inductoare enzimatică,* care este maximă după cîteva zile de tratament. Consecutiv, barbituricele își cresc propria metabolizare și grăbesc metabolizarea altor medicamente (de exemplu anticoagulantele orale sau digitoxina). De asemenea este favorizată sinteza porfirinelor (datorită inducției sintetazei acidului delta-aminolevulinic) și a unor proteine, este crescut turnover-ul colesterolului și al sărurilor biliare.

Principalele *efecte nedorite* sînt somnolența și diminuarea performanțelor, care se pot menține cîteva ore după trezire. Neliniștea și iritabilitatea survin relativ rar. La bătrîni, sau în prezența durerii, barbituricele pot provoca o stare confuzională. Tratamentul repetat duce

deseori la dereglarea modelului fiziologic de somn, ca urmare a desincronizării perioadelor circadiene şi a scurtării fazelor de somn rapid; la întreruperea medicaţiei survine un rebound al acestui tip de somn. Consecutiv pot apare insomnie, somn neodihnitor cu coşmaruri, tulburări psihice şi de afect. Alte reacţii adverse sînt de natură alergică: dermatite (mai ales erupţii morbiliforme), rareori leziuni hepatice (care pot fi grave). Administrarea la bolnavi cu porfirie hepatică poate declanşa o criză severă, mergînd pînă la paralizie şi moarte (datorită stimulării sintezei porfirinelor) — această afecţiune reprezintă o contraindicaţie absolută.

Administrarea zilnică de barbiturice dezvoltă *toleranţă*, datorită în parte metabolizării mai rapide, în parte micşorării sensibilităţii neuronale. Efectul hipnotic scade după 1—2 săptămîni de tratament, dozele eficace crescînd progresiv. Sensibilitatea la acţiunea toxică se păstrează în mare măsură. Toleranţa este încrucişată cu cea la alte hipnotice şi la alcool. Tratamentul îndelungat cu doze mari (400—800 mg/zi) provoacă relativ frecvent fenomene de *intoxicaţie cronică*, cu stare confuzivă, tulburări afective, nistagmus, dizartrie, ataxie, hiporeflexie. Bolnavul poate prezenta *dependenţă* psihică şi fizică; sindromul de abstinenţă este uneori grav (mai ales pentru compuşii cu acţiune de scurtă durată).

Toxicitatea acută este relativ mică, totuşi, intoxicaţia în scop de sinucidere sau prin supradozare terapeutică (favorizată de dezvoltarea toleranţei şi de starea confuzională) este frecventă. Insuficienţa hepatică şi renală marcate cresc toxicitatea, interferînd cu procesul de inactivare şi eliminare. Bolnavii cu insuficienţă tiroidiană şi cu insuficienţă suprarenală sînt mai sensibili la barbiturice, necesitînd prudenţă în dozare. Dozele care produc intoxicaţie gravă sînt de aproximativ 20 ori mai mari decît cele terapeutice; dozele mortale sînt cuprinse între 3 şi 10 g, cîteodată mai mari. Concentraţiile sanguine mortale sînt de cel puţin 1 mg/100 ml pentru barbituricele cu acţiune de durată scurtă sau intermediară (care sînt mai toxice) şi de 6 mg/100 ml pentru cele cu acţiune de lungă durată. După o fază precomatoasă, care durează pînă la 30 minute, bolnavul îşi pierde cunoştinţa şi intră în somn anestezic superficial, care evoluează către comă, cu deprimarea respiraţiei şi circulaţiei. Uneori apar leziuni buloase ale pielii cu necroza glandelor sudoripare. Dacă doza este foarte mare moartea poate surveni în 1—8 zile, la început prin paralizia respiraţiei (mai ales dacă nu s-au dat îngrijiri medicale), apoi în colaps, cu insuficienţă renală acută, sau prin complicaţii pulmonare tardive. Diagnosticul se pune în funcţie de împrejurările intoxicaţiei şi poate fi întărit prin analiza chimică a urinii. Dacă toxicul a fost ingerat de curînd se recomandă provocarea vomei, la nevoie spălături gastrice (există însă riscul aspiraţiei în arborele respirator). Tra-

Scanned with OKEN Scanner

tamentul constă în susţinerea respiraţiei (intubaţie, aspirarea secreţiilor, respiraţie artificială), susţinerea circulaţiei (transfuzie cu sînge sau substituenţi coloidali, eventual noradrenalină sau dopamină) şi a funcţiei renale (administrarea de lichide şi sare în cantităţi suficiente). Eliminarea toxicului trebuie grăbită prin alcalinizarea urinii (pentru barbituricele a căror epurare depinde predominant de eliminarea renală — de exemplu fenobarbitalul), diuretice osmotice (mai ales manitol), la nevoie dializă peritoneală sau hemodializă. Antibioterapia (penicilină injectată profilactic) reduce frecvenţa complicaţiilor pneumonice. Această schemă conservatoare a permis scăderea mortalităţii la 1%. Folosirea analepticelor — de exemplu pentetrazolul, nicetamida sau bemegrida — creşte mortalitatea, datorită depăşirii frecvente a dozelor utile.

Absorbţia gastrointestinală a barbituricelor depinde mai ales de capacitatea de dizolvare şi dispersare în conţinutul tubului digestiv. Compuşi cu durată de acţiune scurtă sau intermediară (ciclobarbital, amobarbital etc.) se absorb mai repede decît cu cei cu durată de acţiune lungă (pentru fenobarbital concentraţia sanguină maximă este atinsă după mai mult de $1^1/_2$ ore). Sărurile sodice se absorb bine, fiind solubile; ele pot fi şi injectate intramuscular sau intravenos. În sînge barbituricele se leagă în proporţie variabilă de proteinele plasmatice — compuşii bine solubili în grăsimi se leagă mult (80% în cazul tiobarbitalului, care este cel mai liposolubil), pe cînd cei relativ polari se leagă puţin (5% pentru barbital, circa 20% pentru fenobarbital). Distribuirea se face larg, în toate ţesuturile; bariera placentară este traversată cu uşurinţă. Trecerea în creier depinde predominant de coeficientul de partiţie grăsime/apă; ea se face repede pentru barbituricele cu acţiune de scurtă durată, care induc repede somnul fiind foarte solubile în grăsimi, şi încet pentru cele cu acţiune durabilă, care induc somnul în mod lent, fiind ceva mai puţin solubile. Mărirea pH-ului în plasmă şi în lichidul extracelular, fără modificarea pH-ului intracelular, scade concentraţia barbituricelor în creier; în aceste condiţii creşte proporţia formei ionice, care nu poate străbate bariera hematoencefalică.

Metabolizarea se face în ficat, unde compuşii liposolubili sînt transformaţi în derivaţi polari, mai puţin liposolubili, care sînt inactivi şi se pot elimina renal. Principala cale de biotransformare constă în oxidarea la nivelul radicalilor substituenţi la C 5 al nucleului pirimidinic; în continuare, derivaţii rezultaţi sînt în parte glucuronoconjugaţi. Majoritatea barbituricelor se elimină renal lent, în majoritate sub formă de metaboliţi inactivi. Barbitalul şi fenobarbitalul fac excepţie, primul eliminîndu-se renal ca atare (sub formă activă) în proporţie de 65—90%, cel de al doilea în proporţie de circa 50%; eliminarea renală se face lent deoarece parte din moleculele filtrate glomerular, aflate în urina tubulară sub formă neionizată, liposolubilă, se reabsorb tubular. Alcalinizarea urinii, crescînd

Scanned with OKEN Scanner

proporţia formei ionizate neliposolubile, care nu poate difuza prin membrana celulelor tubulare, măreşte eliminarea barbitalului şi fenobarbitalului. Timpul de înjumătăţire a concentraţiei plasmatice este în oarecare măsură în relaţie cu durata de acţiune — barbituricele cu durată de acţiune scurtă sau intermediară au un timp de înjumătăţire de 14—42 ore, iar fenobarbitalul de 1—6 zile. Insuficienţa hepatică gravă şi insuficienţa renală prelungesc timpul de înjumătăţire, în măsura în care compuşii respectivi sînt epuraţi prin biotransformare sau prin eliminare renală.

Barbituricele se folosesc în principal pentru tratamentul insomniei, unde trebuie indicate în mici cure intermitente, pentru a evita dezavantajele ce decurg din dereglarea tipului fiziologic de somn şi obişnuirea cu acest tip de medicaţie. De asemenea, sînt întrebuinţate în cadrul pregătirii preanestezice. Pot fi folosite, în doze mici, în scop sedativ (dar tranchilizantele sînt de preferat). Proprietăţile anticonvulsivante sînt utile în diferite stări convulsive — intoxicaţii cu excitante centrale, tetanos, eclampsie, epilepsie, hemoragie cerebrală.

Fenobarbitalul+ (*phenobarbital, gardenal, luminal*) este un barbituric cu *acţiune lentă şi prelungită.* Efectul apare în circa o oră de la administrarea orală şi se menţine 8 ore sau mai mult. Este folosit ca hipnotic pentru *menţinerea somnului* (100 mg la culcare) şi ca sedativ (15—30 mg de 2—3 ori/zi). Are *proprietăţi anticonvulsivante selective,* pentru care este utilizat în tratamentul epilepsiei, mai ales în marele rău; injectat intramuscular sau intravenos este util în stări convulsive acute (preparatul românesc cuprinde fenobarbital dizolvat în propilen glicol, fiind injectabil intramuscular).

Fenobarbitalul creşte metabolismul sărurilor biliare şi are acţiune coleretică, pentru care poate fi folosit în cazuri selecţionate de colestază. Deoarece măreşte, prin *inducţie enzimatică,* activitatea glucuroniltransferazei hepatice şi cantitatea de proteină Y (care intervin în conjugare şi transportul bilirubinei), este indicat în *tratamentul stărilor de hiperbilirubinemie neconjugată* şi al icterului nuclear. Acţiunea inductoare a enzimelor metabolizante trebuie avută în vedere atunci cînd fenobarbitalul se asociază altor medicamente — hipnoticul scade activitatea anticoagulantelor orale, a digitoxinei, antihistaminicelor, griseofulvinei şi a unor hormoni steroizi (se recomandă doze mai mari din acestea, iar la oprirea administrării barbituricului, scăderea dozelor).

Amobarbitalul (*amobarbital, amital, dormital*+), **ciclobarbitalul**+ (*cyclobarbital*), **pentobarbitalul** (*penthobarbital*) şi **secobarbitalul** (*secobarbital*) sînt barbiturice cu o *durată de acţiune medie sau scurtă.* Efectul se instalează în 15—30 minute şi durează 2—7 ore (în funcţie de doză şi de condiţii). Dozele hipnotice obişnuite sînt de 100 mg pentru amobarbital şi 200 mg pentru ciclobarbital. Sînt de preferat fenobarbitalului atunci cînd insomnia se datoreşte dificultăţii de adormire.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

34.1.2. ALTE HIPNOTICE HETEROCICLICE

Glutetimida (*glutethimide, doriden, noxyron*), un derivat piperidindionic înrudit cu barbituricele, este un hipnotic cu acţiune de durată medie. Ca şi barbituricele, scurtează perioada de somn cu vise, putînd deregla somnul fiziologic. Folosită abuziv dezvoltă toleranţă şi dependenţă. Are proprietăţi antiacetilcolinice şi este activă în răul de mişcare. Provoacă inducţie enzimatică şi creşte activitatea sintetazei acidului delta-aminolevulinic (este contraindicată în porfiria hepatică). Ca reacţii adverse s-au semnalat somnolenţă şi buimăceală la trezire, greaţă, fenomene de excitaţie, erupţii cutanate, foarte rar trombocitopenie, leucopenie, anemie aplastică. Tabloul intoxicaţiei acute este asemănător celui dat de barbiturice, dar deprimarea circulatorie este mai marcată; uneori survin tresăriri musculare, chiar convulsii.

Glutetimida se administrează oral, 250 mg ca sedativ şi 500 mg ca hipnotic.

Metiprilona (*methyprylon*), o altă piperidindionă, are acţiune hipnotică de durată medie, asemănătoare celei a barbituricelor. Poate dezvolta toleranţă şi dependenţă. Este inductor enzimatic.

Metaqualona (*methaqualon hydrochlorid, revonal*) este un derivat chinazolonic cu acţiune hipnotică de durată scurtă sau medie. Dereglează mai puţin decît barbituricele modelul de somn fiziologic, dar buimăceala la trezire este relativ frecventă. Are proprietăţi anticonvulsivante şi antispastice, este un antitusiv activ, are acţiuni slabe anestezică locală şi antihistaminică. Efectul inductor enzimatic este puţin important în condiţii clinice. Ca reacţii adverse poate provoca cefalee, ameţeli, tulburări digestive, erupţii cutanate, parestezii. Folosirea abuzivă dezvoltă toleranţă şi dependenţă. În caz de intoxicaţie, fenomenele de deprimare respiratorie şi circulatorie sînt relativ slabe; după dozele foarte mari pot apare delir, simptome extrapiramidale, convulsii.

Metaqualona se administrează oral, doza sedativă fiind de 75 mg, iar cea hipnotică 150—300 mg.

Nitrazepamul^{+} (*nitrazepam, mogadon*) este un derivat benzodiazepinic cu acţiune hipnotică de durată medie. Modelul de somn este *asemănător celui fiziologic*, somnul rapid fiind scurtat numai pentru dozele mari. Ca şi barbituricele poate provoca somnolenţă şi buimăceală la trezire, iar la bătrîni poate fi cauză de stare confuzională. Administrat timp îndelungat, dezvoltă toleranţă şi dependenţă de tip alcool — barbiturice. Indicele terapeutic este foarte bun — după doze de 40 ori mai mari decît cele hipnotice cunoştinţa se menţine, iar deprimarea respiratorie este slabă.

Nitrazepamul se administrează oral, doza hipnotică fiind de 5—10 mg (mai puţin la bătrîni).

Flurazepamul (*flurazepam hydrochlorid*) este alt hipnotic benzodiazepinic cu proprietăţi asemănătoare nitrazepamului. Reacţiile adverse sînt relativ frecvente.

34.1.3. UREIDELE ŞI CARBAMAŢII CU ACŢIUNE HIPNOTICĂ

Bromizovalul (*bromizoval, bromvaletone, bromoval*$^+$) şi **carbromalul** (*carbromal*) sînt monoureide cu acţiune sedativă-hipnotică slabă, de durată scurtă sau medie. Toxicitatea acută este mică, dar administrarea prelungită poate fi cauză de fenomene de bromism (conţin în moleculă brom), manifestate prin deprimare mintală, iritabilitate, erupţii cutanate. Dozele recomandate sînt de 300—600 mg.

Etinamatul (*ethinamate, valmid*) este un carbamat cu acţiune hipnotică rapidă şi de scurtă durată, mai puţin eficace decît barbituricele. Ca reacţii adverse, s-au semnalat greaţă, uneori vomă, rareori erupţii cutanate. Folosit abuziv dezvoltă dependenţă.

34.2. ALCOOLII, ALDEHIDELE ŞI ETERII FOLOSIŢI CA HIPNOTICE

Cloralhidratul, hidratul tricloracetaldehidei, se transformă repede în organism în tricloretanol, care este responsabil de efectele farmacologice. Dozele obişnuite (1 g) au acţiune hipnotică slabă, de durată medie — circa 6 ore. Perioada de somn rapid este scurtată numai la dozele mari. Cloralhidratul are şi proprietăţi anticonvulsivante, utile în tetanos sau în eclampsie.

Dozele hipnotice deprimă slab respiraţia şi circulaţia, dar cele toxice deprimă marcat respiraţia şi provoacă hipotensiune severă. Forţa contractilă a miocardului este micşorată şi perioada refractară este scurtată, aceste fenomene putînd avea consecinţe nedorite mai ales la cardiaci. Dozele mari pot afecta toxic ficatul şi rinichiul.

Cloralhidratul creşte activitate unor enzime metabolizante — de exemplu accelerează biotransformarea anticoagulantelor orale. Utilizarea la bolnavii cu porfirie impune prudenţă. Un metabolit — acidul tricloracetic — poate deplasa unele medicamente acide de pe proteinele plasmatice, crescîndu-le nivelul sanguin şi micşorîndu-le timpul de înjumătăţire.

O serie de reacţii adverse sînt rezultatul acţiunii iritante locale, care este cauză de gust neplăcut, neplăcere epigastrică, uneori greaţă şi vomă. Buimăceala la trezire este mai puţin evidentă decît în cazul barbituricelor. Rareori pot apărea coşmaruri, confuzie, ataxie, dezorientare, chiar comportament paranoid. Reacţiile alergice — erupţii cutanate, eozinofilie,

Scanned with OKEN Scanner

leucopenie — survin rareori. Folosirea cronică abuzivă dezvoltă toleranţă de tip alcool-barbiturice; bolnavii pot prezenta fenomene gastritice şi leziuni renale. Intoxicaţia acută este asemănătoare celei prin barbiturice; tardiv pot apare icter şi albuminurie. Dozele letale sînt cuprinse între 4 şi 30 g.

Cloralhidratul se administrează oral, diluat în apă, împreună cu lapte sau, de preferinţă, în poţiuni cu adaos de gumă arabică. Doza hipnotică este de 1—2 g la culcare. Se poate introduce şi rectal, în clisme cu adaos de gumă arabică. Este contraindicat în bolile hepatice şi renale grave şi trebuie evitat la cardiaci. La gastritici şi ulceroşi nu se administrează oral.

Triclofosul (*triclofos, hipnogal*+), esterfosfatul tricloretanolului şi **cloralbetaina** (*chloral betaine, beta-chlor*), un hemiacetal al cloralhidratului, au proprietăţi similare cloralhidratului. Sînt mai puţin iritante decît acesta — nu au gust neplăcut, acţiunea iritantă gastrică este slabă (eliberează în stomac mici cantităţi de cloralhidrat). Triclofosul se administrează oral, doza obişnuită fiind de 1,5 g (echivalentă cu 900 mg cloralhidrat).

Etclorvinolul (*ethchlorvinol, placidyl*), un alcool acetilenic terţiar, are acţiune hipnotică relativ slabă şi de scurtă durată. De asemenea are proprietăţi anticonvulsivante şi miorelaxante. Poate provoca inducţie enzimatică (este contraindicat în porfirie). Ca reacţii adverse, s-au semnalat greaţă şi vomă, hipotensiune, rareori ataxie, fenomene de excitaţie, fenomene alergice (erupţii cutanate, trombocitopenie). Folosit abuziv, dezvoltă toleranţă şi dependenţă. Se administrează oral în doză de 500 mg—1 g, fiind indicat ca hipnotic de inducţie.

Paraldehida, un polimer al acetaldehidei, este un hipnotic cu acţiune rapidă şi de lungă durată (circa 8 ore). Are proprietăţi anticonvulsivante marcate. Dozele obişnuite nu modifică practic respiraţia şi circulaţia. Poate fi cauză de iritaţie gastrică şi imprimă respiraţiei un miros neplăcut. Administrată repetat, în doze mari, dezvoltă toleranţă şi dependenţă. Indicele terapeutic este relativ mic (s-au semnalat cazuri letale începînd de la doze de 25 ml oral). Intoxicaţia acută este caracterizată prin deprimare respiratorie marcată, hipotensiune, acidoză, gastrită hemoragică, edem şi hemoragii bronhopulmonare, afectarea toxică a ficatului şi rinichiului, dilatarea inimii.

Paraldehida se administrează oral (gustul şi mirosul sînt neplăcute) sau rectal (sub formă de clismă), diluată 10%. Dozele recomandate sînt de 5—10 ml. Principalele indicaţii sînt stările de excitaţie ale alcoolismului cronic şi sindromului de abstinenţă, ca şi cele din cadrul unor psihoze. De asemenea este utilă în stări convulsive acute — tetanos, eclampsie, status epilepticus, intoxicaţii cu excitante centrale.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BROWN S. S., GOENECHEA S. — Metaqualone, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1973, *14*, 314; DOBRESCU D. — Tratamentul actual al intoxicației acute cu barbiturice, *Viața med.*, 1963, *2*, 121; DOMINO E. F. — Sites of action of some central nervous system depressants, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1962, *2*, 215; GARATTINI S., MUSSINI E., RANDALL L. O. (red.) — The Benzodiazepines, Raven Press, New-York, 1973; LASAGNA L. — The newer hypnotics, *Med. Clin. N. Amer.*, 1957, *41*, 359; MATTHEW H. (red.) — Acute Barbiturate Poisoning, Excerpta Medica, Amsterdam, 1971; SHIDEMAN F. E. — Clinical pharmacology of hypnotics and sedatives, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1961, *2*, 313; WANG R. I. H., WIENER M. — Approach to the management of insomnia, *Drug Ther.*, 1973, *3*, 77.

35. TRANCHILIZANTELE ȘI NEUROLEPTICELE

Aceste două grupe de substanțe *influențează predominant sfera psihică*, respectiv funcțiile mintale și afectul, provocînd liniștire, cu consecințe antianxioase. Spectrul farmacologic al tranchilizantelor este îngust, fiind practic limitat la efectul liniștitor. Spectrul neurolepticelor este larg, cuprinzînd, pe lîngă efectul liniștitor, proprietăți antipsihotice, efecte vegetative și efecte neurologice.

35.1. TRANCHILIZANTELE

Efectul liniștitor de tip *tranchilizant* este îndeaproape înrudit cu cel de tip *sedativ*,* care apare în cazul folosirii dozelor mici de barbiturice. Studii dublu-orb au arătat că diferențele clinice între tranchilizante și barbiturice sînt mici. În cazul tranchilizantelor liniștirea se manifestă în special prin calmarea anxietății, deprimarea performanțelor psihomotorii fiind discretă, pe cînd sedarea prin barbiturice are un caracter mai pronunțat de deprimare generală.

* Principalele sedative sînt b r o m u r i l e (pe cale de a fi părăsite din cauza efectului lent, cu caracter de deprimare generală și a toxicității cumulative) și v a l e r i a n a (un preparat vegetal puțin eficace).

Scanned with OKEN Scanner

Dovedirea efectului tranchilizant la om este dificilă, datorită caracterului subiectiv şi evoluţiei variabile a fenomenelor urmărite. Sînt necesare studii clinice efectuate pe loturi mari şi omogene de bolnavi, la care se compară eficacitatea tranchilizantelor cu cea a unui placebo, în cadrul metodei dublu-orb, obiectivînd, în măsura posibilului, rezultatele.

Din punct de vedere terapeutic, tranchilizarea poate duce la ameliorarea stării bolnavilor nevrotici sau cu afecţiuni de tip cortico-visceral. În anumite condiţii, performanţele, înrăutăţite prin anxietate excesivă, pot fi ameliorate. Eficacitatea depinde mult de reactivitatea individuală, determinată de particularităţile de metabolizare şi de tipul de activitate nervoasă superioară. Administrarea şi dozarea trebuie făcute în funcţie de intensitatea simptomelor psihice, care deseori evoluează episodic. Prin aceasta se evită şi dezvoltarea toleranţei.

Dozele terapeutice de tranchilizante *favorizează apariţia somnului* la bolnavii cu insomnie datorită tensiunii psihice. Cîteodată este suficientă o singură doză seara, pentru a realiza efectul hipnotic peste noapte şi liniştirea reziduală în cursul zilei următoare. Tranchilizantele provoacă de asemenea *relaxarea musculaturii striate* prin deprimarea reflexelor polisinaptice. Efectul miorelaxant este probabil corelat cu cel liniştitor (stările anxioase sînt însoţite de obicei de tensiune musculară).

Un alt efect este cel *anticonvulsivant — antiepileptic*, evident mai ales în cazul compuşilor cu acţiune de lungă durată.

Folosirea nejudicioasă sau indicarea abuzivă a tranchilizantelor este dăunătoare. Performanţele intelectuale şi motorii sînt uneori diminuate chiar pentru dozele mici, datorită în mare parte scăderii interesului pentru lucrul efectuat. Aceasta poate avea urmări grave în unele profesii, care impun concentrarea intensă şi prelungită a funcţiilor psihice — la şoferi, dispeceri etc. O altă primejdie derivă de la potenţarea efectului băuturilor alcoolice; consumul acestora trebuie evitat.

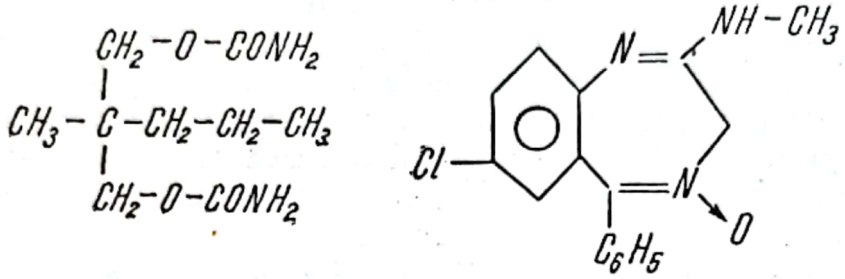
Intoxicaţia acută cu substanţe tranchilizante are o simptomatologie asemănătoare celei produse de dozele toxice de hipnotice, manifestîndu-se prin anestezie generală şi comă profundă. Tratamentul este acelaşi ca pentru intoxicaţia barbiturică, elementul principal constînd în susţinerea funcţiilor vitale ale organismului.

35.1.1. MEPROBAMATUL ŞI COMPUŞII ÎNRUDIŢI

Meprobamatul^{+} (*meprobamat, equanil, miltown*) este un dicarbamat al propandiolului. Are efect liniştitor de durată medie — aproximativ 6 ore —, calmînd stările de anxietate şi tensiune psihică şi relaxînd spasmul muscular care le însoţeşte. S-au semnalat rezultate bune în cadrul tratamentului alcoolicilor sau morfinomanilor. Dozele mici deprimă slab performanţele psihomotorii la persoanele normale, iar la anxioşi, unde

Scanned with OKEN Scanner

acestea sînt scăzute, le pot ameliora. Dozele terapeutice mari diminuează procesul de învăţare, prelungesc timpul de reacţie, tulbură coordonarea motorie, provoacă somnolenţă, induc somnul (scurtînd, ca şi barbituricele, perioada de somn rapid). Are proprietăţi inductoare faţă de enzimele hepatice microzomiale, crescînd metabolizarea unor medicamente şi agravînd starea bolnavilor cu porfirie hepatică.



Meprobamat *Clordiazepozid*

Fig. 71. Structura chimică a unor medicamente tranchilizante.

Meprobamatul se absoarbe bine din intestin. Concentraţia sanguină maximă este atinsă la 2—3 ore de la administrarea orală. Timpul de înjumătăţire este de 10 ore. Se excretă urinar, în majoritate sub formă de metaboliţi.

În afara efectelor nedorite datorite deprimării psihomotorii, au fost semnalate: hipotensiune, reacţii alergice de tip anafilactic — urticarie, erupţii eritematoase şi purpurice, edem angioneurotic, crize de astm —, ocazional fenomene de stomatită şi proctită, foarte rar anemie aplastică, trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză. Folosirea îndelungată de doze mari (2 g zilnic) dezvoltă toleranţă şi dependenţă fizică; sindromul de abstinenţă se manifestă prin delir şi convulsii.

Meprobamatul se administrează oral, 200—400 mg de 3 ori pe zi (doza mai mare seara la culcare).

Tibamatul (*tybamatum*) are proprietăţi asemănătoare, dar acţiunea este de durată mai scurtă. Nu provoacă toleranţă.

35.1.2. CLORDIAZEPOXIDUL ŞI COMPUŞII ÎNRUDIŢI

Clordiazepoxidul (*chlordiazepoxid, librium, napoton*$^+$) este un derivat de benzodiazepină cu proprietăţi tranchilizante. Efectul se instalează relativ lent şi durează mai mult de 8 ore. Este util în stări de tensiune psihică, mai ales la bolnavii cu agitaţie, ca şi în sindromul de abstinenţă al alcoolicilor. Liniştirea anxietăţii poate avea drept consecinţă calmarea cefaleei,

a tulburărilor digestive şi a pruritului. Dozele folosite obişnuit influenţează puţin performanţele psihomotorii. Administrat la culcare, clordiazepoxidul poate induce somnul, avînd avantajul că nu scurtează durata somnului rapid (la dozele obişnuite). Are proprietăţi miorelaxante şi anticonvulsivante. Acţionează aditiv cu alcoolul şi alte deprimante centrale, dar nu modifică practic efectul altor medicamente.

Mecanismul de acţiune nu este bine cunoscut. Benzodiazepinele exercită influenţe inhibitorii asupra substanţei reticulate şi a sistemului limbic. În ultimul timp s-a descris o acţiune stimulantă la nivelul receptorilor glicinei (aminoacid care acţionează probabil ca mediator chimic cu funcţii inhibitorii în creier).

Clordiazepoxidul se absoarbe lent din intestin, realizarea concentraţiei sanguine maxime necesitînd cîteva ore. Timpul de înjumătăţire este de 1—2 ore. Parte din metaboliţi sînt activi.

Ca efecte nedorite, poate provoca somnolenţă, mers ebrios (mai ales la bătrîni), hipotensiune ortostatică (care obişnuit diminuează sau dispare la reducerea dozei), cefalee, greaţă, vomă, diminuarea libidoului, neregularităţi menstruale, inhibarea ovulaţiei, erupţii cutanate. Rareori se produc agitaţie psihomotorie şi stări confuzionale. S-au semnalat cîteva cazuri de agranulocitoză. Întreruperea bruscă a tratamentului prelungit cu doze mari provoacă uneori fenomene de abstinenţă, care se manifestă prin excitaţie, chiar convulsii (acestea apar la o săptămînă, sau mai mult, după oprirea medicaţiei).

Clordiazepoxidul se administrează oral, iniţial 15—40 mg/zi (în 2—3 prize); dacă răspunsul este satisfăcător, doza zilnică poate fi redusă la 5—10 mg. În urgenţe se recomandă injectarea intramusculară a 50—100 mg.

Diazepamul^{+} (*diazepam, seduxen, valium*) are proprietăţi asemănătoare clordiazepoxidului. Efectul tranchilizant este ceva mai intens, dar mai puţin durabil. Deprimarea motorie, relativ marcată, este utilă în diferite afecţiuni spastice şi convulsivante — status epilepticus, tetanos, sindroame cerebrale cronice. Are acţiune parasimpatolitică slabă. Se administrează oral, 10—15 mg/zi, crescînd la nevoie pînă la 60 mg/zi. La nevoie se pot injecta intramuscular sau intravenos lent, cîte 10—20 mg odată.

Oxazepamul (*oxazepam, adumbran, seresta*), un metabolit activ al diazepamului, are spectrul acţiunilor farmacologice similare acestuia.

Medazepamul (*medazepam, nobrium, rudotel*), alt derivat benzodiazepinic cu proprietăţi tranchilizante, este indicat mai ales pentru combaterea sindromului psihovegetativ. Poate provoca oboseală, somnolenţă, mai rar ameţeli, ataxie sau unele simptome vegetative — uscăciunea gurii, diaree, constipaţie.

Scanned with OKEN Scanner

Clorazepatul (*clorazepat, tranxene*), o altă benzodiazepină, are acțiune antianxioasă marcată, este slab hipnotic, miorelaxant și anticonvulsivant. Este în general bine suportat. Se recomandă în stările nevrotice cu anxietate, ca și pentru profilaxia și tratamentul sindromului de abstinență al alcoolicilor.

35.1.3. HIDROXIZINA ȘI ALȚI DERIVAȚI DE DIFENILMETAN

Hidroxizina+ (*hydroxyzine, atarax*) este un tranchilizant cu acțiune slabă. Efectul liniștitor, alături de cel antihistaminic, este util în urticarie și diferite dermatoze cu componentă psihoafectivă importantă. Are oarecare acțiune antispastică. Se administrează oral, 25—100 mg de 3—4 ori/zi. În urgențe, se injectează intramuscular sau intravenos.

Difenhidramina (*diphenhydramin hydrochlorid, benadryl*) este un antihistaminic cu proprietăți liniștitoare. Spectrul farmacologic, larg, mai cuprinde acțiunile antiemetică, parasimpatolitică, antispastică și anestezică locală.

35.2. NEUROLEPTICELE

Neurolepticele sau *tranchilizantele antipsihotice* sînt medicamente cu acțiuni complexe, care pot fi încadrate în așa-numitul *„sindrom neuroleptic"*. În forma sa completă, care apare în condițiile folosirii de doze mari la psihotici, acest sindrom este caracterizat printr-o stare de indiferență, atenuarea tulburărilor psihotice, fenomene vegetative diverse și simptome extrapiramidale.

Liniștirea provocată de neuroleptice se manifestă prin încetinirea activității psihice, calmare afectivă, atenuarea anxietății, indiferență, apatie și sedare, care are uneori un caracter neplăcut. Pentru dozele terapeutice mari bolnavul devine somnolent, dar răspunde la stimulii obișnuiți. Efectul sedativ explică ameliorarea rapidă a stării bolnavilor schizofrenici cu manifestări acute, care pot fi liniștiți în decurs de 48 ore prin preparate neuroleptice injectabile.

Efectul antipsihotic constă în diminuarea sau ștergerea unor simptome psihotice, de felul iluziilor patologice, halucinațiilor, delirului și autismului. Beneficiul terapeutic este evident în schizofrenie, unde neurolepticele reduc starea de excitație, atenuează comportamentul ostil și agresiv și pot aduce ameliorări în sfera tulburărilor de gîndire. De asemenea, în psihoza maniacală pot atenua agitația euforică necontrolată, la nivelul gîndirii și comportamentului. Aceasta a permis renunțarea la metodele de contenție în practica psihiatrică și a scăzut mult durata spitalizării. Răspunsul bolnavilor psihotici la medicație neuroleptică apare după un interval de

Scanned with OKEN Scanner

cîteva zile sau cîteva săptămîni. La bolnavii cu schizofrenie, spitalizaţi, efectul devine evident după circa 3 săptămîni de tratament şi este maxim după 1½—6 luni; în general se consideră că eficienţa poate fi evaluată după 6—8 săptămîni. În multe cazuri medicaţia trebuie administrată timp îndelungat. Înlocuirea substanţei active cu un placebo este urmată de recăderi în următoarele 4 luni la 45% dintre bolnavii trataţi cronic, în timp ce procentul de recăderi este de 15, la cei care continuă să primească medicaţia. Dozarea neurolepticelor şi asocierea lor trebuie făcută cu multă grijă, individualizat. La început se administrează doze mari (uneori cantitatea maximă suportată), apoi se continuă cu doze mici, de întreţinere.

Mecanismul de acţiune a neurolepticelor nu este precizat. S-au descris acţiuni inhibitorii la nivelul unor căi dopaminergice: mezencefalo-limbocorticală (importantă pentru funcţiile mintale), nigro-striată, (importantă pentru funcţia sistemului motor extrapiramidal) şi hipotalamo-hipofizară (importantă pentru controlul funcţiilor hormonale). Efectul antipsihotic a fost pus pe seama blocării receptorilor dopaminergici din creier.

Neurolepticele au un indice terapeutic bun, dozele utilizabile variind, pentru unele substanţe, între 1 şi 30. Totuşi, ele reprezintă medicamente greu de mînuit, beneficiul terapeutic fiind deseori însoţit de efecte nedorite (mai ales pentru dozele mari care se recomandă la psihotici). Acţiunile deprimante centrale ale alcoolului, anestezicelor generale, hipnoticelor şi opiaceelor sînt potenţate, fenomen care poate fi cauză de accidente grave.

35.2.1. DERIVAŢII DE FENOTIAZINĂ

Această grupă cuprinde o serie de derivaţi de fenotiazină (nucleu care include două cicluri benzenice unite printr-un atom de sulf şi unul de azot) obţinuţi prin sinteză. Compuşii activi conţin un substituent la atomul de azot (în poziţia 10) şi eventual un substituent la C 2 al nucleului fenotiazinic. Capul de serie şi cel mai cunoscut neuroleptic fenotiazinic este clorpromazina.

Clorpromazina (*chlorpromazin hydrochlorid, clordelazin*$^{+}$, *largactil, plegomazin*) este un derivat de fenotiazină cu catenă laterală propilaminică în poziţia 10 şi cu un atom de clor substituent la C 2.

Administrată la omul normal provoacă *o sedare* cu caracter neplăcut, dar la bolnavii agitaţi are *efect calmant*. Acţiunea sedativă de tip neuroleptic se instalează rapid şi se manifestă prin lentoare psihomotorie, liniştire emoţională şi indiferenţă afectivă. Tulburările de somn ale psihoticelor sînt corectate. La administrarea repetată se dezvoltă treptat toleranţa faţă de efectul sedativ.

Scanned with OKEN Scanner

Proprietăţile antipsihotice se manifestă prin efectele antihalucinator, antiautist şi antimaniacal, avantajoase în schizofrenie şi în psihoza maniacală. Eficacitatea terapeutică este evidentă abia după cîte săptămîni de tratament.

Funcţia motorie este influenţată complex. Activitatea motorie spontană este diminuată, iar starea de catatonie a schizofrenicilor poate fi

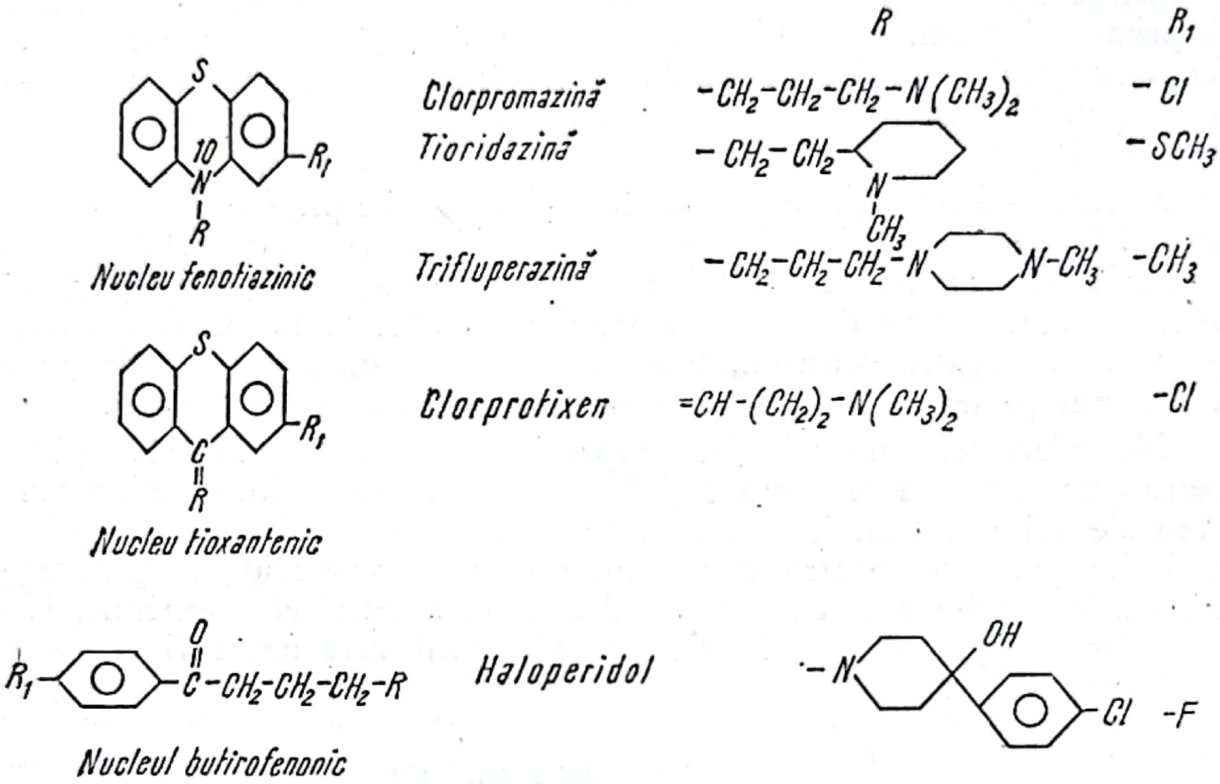


Fig. 72. Nucleii de bază şi structura chimică a unor neuroleptice de sinteză.

înlăturată. Uneori apar fenomene de tip excitator: agitaţie motorie, tulburări extrapiramidale, chiar convulsii (starea epilepticilor poate fi agravată).

Clorpromazina *deprimă centrul termoregulator* hipotalamic, favorizînd hipotermia sau hipertermia, în funcţie de temperatura mediului înconjurător. Are *proprietăţi antivomitive*, fiind eficace în voma de diferite cauze, cu excepţia răului de mişcare. Ca efecte endocrine inhibă eliberarea hormonului de creştere, micşorează secreţia de gonadotropine şi de ACTH, dar favorizează secreţia de prolactină, acţionînd la nivelul hormonilor regulatori hipotalamici.

Mecanismul efectelor clorpromazinei este numai parţial cunoscut. Neurolepticul creşte funcţia de filtrare a formaţiunii reticulare, reducînd selectiv influxul de stimuli, şi inhibă sistemele dopaminergice mezolimbic şi nigrostriat (cu mărirea reactivă a turnover-ului dopaminei la acest nivel), ceea ce ar explica proprietăţile antipsihotice şi tulburările extra-

piramidale. Efectul antivomitiv şi efectele endocrine s-ar datora tot interferării funcţiei unor sisteme dopaminergice, la nivelul zonei chemoreceptoare declanşatoare a vomei, respectiv al hipotalamusului. S-a dovedit că fenotiazinele blochează acţiunea dopaminei, de stimulare a unei adenilciclaze specifice din creier. Este posibil, ca, în plus, să intervină o acţiune anticolinergică la nivelul nucleului caudat, care limitează fenomenele extrapiramidale.

Clorpromazina are *efecte vegetativolitice* multiple, centrale şi periferice. Deprimarea centrilor vasomotori şi acţiunea blocantă alfa-adrenergică periferică sînt responsabile de efectul hipotensiv. Hipotensiunea are caracter ortostatic şi diminuează treptat la administrarea repetată. Blocarea alfa-adrenergică explică şi efectul de inhibare a ejaculării. Clorpromazina are acţiune parasimpatolitică relativ slabă — diminuează motilitatea şi secreţiile digestive, poate provoca paralizia acomodaţiei de tip atropinic.

Clorpromazina se absoarbe bine, dar inegal, din intestin; prezenţa alimentelor scade absorbţia. Concentraţia sanguină maximă este atinsă la 2—3 ore de la administrarea orală. În sînge se leagă în proporţie de 90% de proteine. Difuzează în ţesuturi, realizînd în creier concentraţii de 5 ori mai mari ca în plasmă. Timpul de înjumătăţire este de 5—6 ore. Metabolizarea se face în ficat, prin hidrooxidare în poziţia 3 şi 7, apoi glucuronoconjugare şi sulfoxidare. Parte din metaboliţi sînt activi. Ei sînt eliminaţi lent prin urină (unde pot fi decelaţi pînă la 6 luni de la încetarea tratamentului) şi prin scaun, ceea ce explică durata lungă de acţiune.

Clorpromazina şi celelalte fenotiazine au un indice terapeutic bun şi pot fi folosite într-o gamă largă de doze. Totuşi *reacţiile adverse sînt frecvente*, datorită spectrului larg al acţiunilor farmacologice şi dozelor mari utilizate în psihiatrie. Deprimarea centrală este însoţită de *micşorarea performanţelor psihomotorii*, uneori cu senzaţie de oboseală şi somnolenţă. Cîteodată, mai ales la psihotici, pot apare tablouri clinice de depresiune. Rareori, survin fenomene de excitaţie şi nelinişte. Dozele mari pot provoca *tulburări extrapiramidale* de tip akinetic, diskinetic sau distonic. Sînt relativ frecvente fenomenele de parkinsonism, obişnuit reversibile. Unii bolnavi prezintă o agitaţie motorie continuă — akatisie. Reacţiile distonice, mai frecvente la copii şi tineri, la începutul tratamentului cu doze mari, pot fi spectaculoase, manifestîndu-se prin spasme ale muşchilor capului şi gîtului sau prin secuse repetate ale muşchilor membrelor; alteori apar mişcări atetoide sau mişcări oculogire persistente. Accesele convulsive, rare, sînt favorizate de terenul epileptic sau de asocierea cu excitante centrale. Printre efectele nedorite vegetative, *hipotensiunea posturală* survine mai ales la începutul tratamentului sau cînd neurolepticul se administrează parenteral; ea poate fi cauză de ameţeli, chiar lipotimie. Dozele mari provoacă uscăciunea gurii, tulburări

Scanned with OKEN Scanner

de vedere, constipație. Tulburările menstruale, mergînd pînă la amenoree, sînt frecvente la începutul tratamentului cu doze mari, dar se atenuează cu timpul. Icterul colestatic poate apare în primele săptămîni de tratament și are caracter benign, dispărînd după cîteva zile sau săptămîni de la oprirea medicației; el reprezintă probabil o reacție alergică la impurități neprecizate, fiind rar pentru preparatele pure folosite actualmente. Alt accident presupus alergic, care survine excepțional, este agranulocitoza. S-au semnalat cazuri rare de leziuni cutanate eczematoide, consecutive fotosensibilizării. Personalul care mînuiește clorpromazina sau alte fenotiazine poate prezenta dermatite de contact. Clorpromazina (și alți compuși din această grupă), administrată în doze mari timp îndelungat (ani), provoacă, mai ales la femei, pigmentarea brun-cărămizie a pielii expuse la lumină, eventual depunerea de pigmenți în porțiunea anterioară a capsulei cristalinului și pe suprafața posterioară a corneei (cu tulburări de vedere). Fenomenul, lent reversibil în cîteva luni, face necesară evitarea luminii și înlocuirea neurolepticului. Retinopatia pigmentară este foarte rară.

Tratamentul îndelungat dezvoltă toleranță la unele efecte — sedativ, hipotensiv — dar nu la cel antipsihotic. Efectul inductor enzimatic, slab, explică scăderea concentrației sanguine a clorpromazinei în condițiile folosirii repetate (creșterea metabolizării prin autoinducție). Administrarea de durată poate determina un grad de dependență — oprirea bruscă a tratamentului este urmată de tulburări E.E.G., tulburări de somn, mialgii.

Supradozarea acută a clorpromazinei produce somnolență și somn, hipotensiune, deprimare respiratorie. Uneori apar contracții fibrilare și spasme ale musculaturii striate, disfagie, laringospasm, crize oculogire. Tratamentul este simptomatic. Pentru combaterea fenomenelor de deprimare centrală se administrează cafeină, iar tulburările excitomotorii pot fi liniștite prin antiparkinsoniene.

Clorpromazina se administrează obișnuit oral, doza uzuală ca antipsihotic fiind de 100—500 mg/zi în faza de atac și 50—200 mg/zi ca tratament de întreținere. În vederea unei sedări rapide se recomandă injectarea intramusculară sau în perfuzie intravenoasă de 25—50 mg.

Toate neurolepticele fenotiazinice au proprietăți asemănătoare, care permit încadrarea lor într-o categorie unitară. Există totuși unele diferențe în spectrul farmacodinamic, legate de particularități de structură chimică, care fac posibilă descrierea a trei grupe:

a) **Neuroleptice fenotiazinice cu catenă laterală alifatică** sînt caracterizate printr-o catenă propilaminică substituită la atomul de azot. Spectrul lor farmacodinamic este larg, dar intensitatea efectelor este moderată. Pe prim-plan se situează efectul sedativ (tranchilizant, hipnotic) de unde și denumirea de *neuroleptice sedative*. De asemenea acțiunea blocantă alfa-

Scanned with OKEN Scanner

adrenergică este relativ puternică — hipotensiunea ortostatică poate fi supărătoare. Pe lîngă *clorpromazină* în această grupă sînt cuprinse:

Levomepromazina+ (*levomepromazine, nozinan*) are acţiune sedativă mai intensă decît clorpromazina şi este un antipsihotic eficace. Injectată intravenos este un analgezic activ. Ca antipsihotic, doza de atac este de 200—300 mg/zi, iar doza de întreţinere obişnuită de 25—100 mg/zi, oral.

Triflupromazina (*triflupromazin hydrochlorid, vesprin*) are proprietăţi asemănătoare clorpromazinei; este eficace în doze ceva mai mici.

Promazina (*promazin hydrochlorid, romtiazin*+, *sparine*) este puţin eficace ca antipsihotic. Deşi rară, agranulocitoza este ceva mai frecventă decît pentru alţi derivaţi de fenotiazină.

b) **Neurolepticele fenotiazinice cu nucleu piperidinic** în catena laterală au o potenţă medie, fiind active în doze relativ mari. Provoacă rareori tulburări extrapiramidale şi alte efecte nedorite neurologice.

Tioridazina+ (*thioridazin, melleril*) este un antipsihotic eficace cu acţiune sedativă marcată. Produce frecvent hipotensiune ortostatică şi inhibă marcat ejacularea (datorită acţiunii alfa-adrenolitice). Deoarece reacţiile adverse extrapiramidale survin rareori, este de ales în toate situaţiile în care riscul acestora este mare. Dozele antipsihotice sînt de 100—600 mg/zi oral; în stările de agitaţie şi anxietate se recomandă doze mai mici — 25 mg/zi.

Periciazina (*periciazinum, propericiazine, neuleptil*) are proprietăţi sedative marcate, fiind indicată mai ales în tulburările de comportament cu caracter agresiv şi antisocial.

c) **Neurolepticele fenotiazinice cu nucleu piperazinic** în catena laterală sînt *neuroleptice majore,* foarte active ca antipsihotice, eficace în doze mici. Deoarece nu au practic efect sedativ şi provoacă frecvent tulburări extrapiramidale au fost denumite *neuroleptice dezinhibitorii* sau *incisive.* Efectele vegetative sînt slabe, riscul reacţiilor adverse de acest tip — de exemplu hipotensiunea ortostatică — fiind minim. Sînt de ales atunci cînd trebuie evitată sedarea sau în prezenţa hipotensiunii arteriale.

Trifluoperazina+ (*trifluoperazine, stelazine*) este deosebit de eficace faţă de simptomele psihotice de tip halucinator-autist şi apragmatic. Reacţiile extrapiramidale akineto-hipertone sînt frecvente şi pronunţate. Poate provoca insomnie. Se administrează oral 10—60 mg/zi, la nevoie parenteral, 5—20 mg/zi.

Flufenazina (*fluphenazin dihydrochlorid, lyogen, moditen*), **tioproperazina** (*thioproperazinum bismethansulfonat, majeptil*) şi perfenazina (*perphenazin, trilafon*) sînt alte neuroleptice majore, incisive. *Flufenazina decanoat, moditen dépôt, modecat*) este un preparat retard — se administrează oral o singură doză (3 sau 6 mg) pe zi, sau intramuscular (25 sau 50 mg) o singură injecţie la fiecare 2 săptămîni. Este de ales la psihoticii care nu cooperează.

Scanned with OKEN Scanner

35.2.2. ALTE NEUROLEPTICE DE SINTEZĂ

Dintre medicamentele care pot fi încadrate în această grupă fac parte o serie de derivaţi tioxantenici, butirofenone şi dibenzodiazepine.

a) **Tioxantenele** neuroleptice sînt o grupă de compuşi înrudiţi chimic cu fenotiazinele şi care au proprietăţi asemănătoare clorpromazinei.

Clorprotixenul (*chlorprothixen hydrochlorid, taractan, truxal*) are efecte antipsihotice moderate, dar este foarte activ ca antianxios şi sedativ psihomotor, fiind indicat pentru combaterea anxietăţii şi agitaţiei în psihoze şi nevroze. Ca reacţii adverse poate provoca somnolenţă, hipotensiune ortostatică, rareori tulburări extrapiramidale. Se administrează oral, 50—600 mg (se începe cu doze mici). La nevoie se poate injecta intramuscular, 25—50 mg o dată.

Flupentixolul (*flupentixol dihydrochlorid, fluanxol*) este un antipsihotic activ, de tip incisiv (are în catena laterală un nucleu piperazinic). Poate provoca tulburări de somn, iar fenomenele extrapiramidale sînt relativ frecvente. Doza recomandată este de 1—6 mg/zi oral. *Flupentixolul decanoat* (*fluanxol dépôt*) este un preparat de depozit, injectabil intramuscular (cîte 20 mg la 2 săptămîni sau săptămînal).

Tiotixenul (*thiothixen*) este o altă tioxantenă cu acţiune antipsihotică puternică, de tip incisiv.

b) **Butirofenonele** sînt neuroleptice majore de tip incisiv, asemănătoare farmacodinamic piperazinil-fenotiazinelor.

Haloperidolul (*haloperidol*) este un antipsihotic foarte activ, capabil să liniştească agitaţia maniacală şi să atenueze starea delirant-halucinatorie în schizofrenie, delirium tremens şi alte psihoze delirante. Efectul sedativ este relativ slab. Are proprietăţi antivomitive. Fenomenele extrapiramidale de tip parkinsonian sînt frecvente mai ales la dozele mari şi la tineri. Poate fi cauză de reacţii depresive. Efectele endocrine sînt similare celor produse de fenotiazine. Ca şi acestea blochează unele sisteme dopaminergice centrale, acţiune probabil responsabilă de proprietăţile neuroleptice. Sistemul nervos vegetativ este slab influenţat — totuşi se poate produce un grad de hipotensiune (ca urmare a acţiunii alfa-adrenolitice), iar uneori apar tulburări de vedere (de tip atropinic). S-au semnalat cazuri rare de leucopenie şi agranulocitoză.

Haloperidolul se absoarbe bine din intestin. Concentraţia sanguină maximă este atinsă la 2—6 ore de la ingestie. Se elimină lent prin urină şi prin bilă.

Haloperidolul se administrează oral, în doze de atac de 15—25 mg/zi şi doze de întreţinere de 1—4 mg/zi. Este o alternativă a fenotiazinelor incisive, fiind avantajos la bolnavii psihotici la care trebuie evitată sedarea, la cei hipotensivi şi la hepatici (nu afectează ficatul).

Trifluperidolul (*trifluperidol, triperidol*) are proprietăţi asemănătoare haloperidolului. Efectul antipsihotic este intens, rapid şi de durată mai

Scanned with OKEN Scanner

scurtă. Manifestările extrapiramidale sînt frecvente. Este de ales în formele acute de schizofrenie.

c) **Clozapina** (*clozapin*) este un *derivat dibenzodiazepinic* cu proprietăţi antipsihotice marcate. Fenomenele extrapiramidale sînt rare. Utilizarea terapeutică este în curs de evaluare.

35.2.3. REZERPINA

Rezerpina, alcaloid indolic din rădăcina de *Rauwolfia serpentina*, are efect antipsihotic slab. La schizofrenici poate atenua starea de agitaţie, anxietatea, halucinaţiile şi delirul. Efectul s-ar datora epuizării depozitelor de catecholamine şi serotonină din creier. Administrată prelungit în doze mari, poate fi cauză de reacţii extrapiramidale, mai ales de tip parkinsonian. Favorizează accesele convulsive. Provoacă relativ frecvent (la circa 6% din bolnavii care primesc doze mari) stări depresive, uneori grave.

Rezerpina are acţiune inhibitoare simpatică centrală şi periferică. Consecutiv scade presiunea arterială (efect folosit terapeutic). Inhibiţia simpatică şi predominanţa parasimpatică pot fi cauză de efecte nedorite: congestie nazală, bradicardie, hipotensiune ortostatică (la injectarea de doze mari), greaţă, salivaţie, hipersecreţie gastrică (dăunătoare la ulceroşi), diaree. Alte reacţii adverse posibile sînt creşterea în greutate, edemele, decompensarea cardiacă, tulburările de menstruaţie (eventual suprimarea ovulaţiei). Reacţiile alergice — erupţii cutanate, rinită bronhospasm, purpură trombocitopenică — sînt rare.

Rezerpina se administrează oral, la nevoie intramuscular. Doza de atac, la psihotici, este de 5—10 mg/zi, iar cea de întreţinere, de 0,2—2 mg/zi. Preparatele româneşti sînt: *hiposerpil* comprimate conţinînd 0,25 mg şi *raunervil* fiole, conţinînd 2,5 mg rezerpină. Datorită eficacităţii slabe (comparativ cu neurolepticele de sinteză), ca şi reacţiilor adverse uneori importante, rezerpina este actualmente puţin folosită în psihiatrie.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BARTHOLINI G., TISSOT R., PLETSCHER A. — Modifications de la fonction dopaminergique extrapyramidale par les drogues neurotropes, *Confr. Psychiat.* 1972, 9, 77; CIUREZU T., TIMOFTE G. — Medicamente Psihotrope Moderne, Ed. Medicală, Bucureşti, 1973; DAVIS J. M. — The efficacy of tranquilizing and antidepressant drugs., *Arch. Gen. Psychiat.*, 1965, v. 13, p. 552; DENIKER P. — Psychopharmacologie et pharmaco-psychiatrie, *Confr. Psychiat.*, 1972, 9, 9; DE SCHEPPER P. J. — Classification fonctionelle des psychotropes, *Essentialia*, 1976, *13*, 1—2, 5; DOMINO E. — Human pharmacology of tranquilizing drugs, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1962, *3*, 599; DRAGOMIR N., MIHĂILESCU M. — Efectele secundare ale medicaţiei psihotrope, *Viaţa*

Scanned with OKEN Scanner

med., 1962, 19, 1105; FARGE D. — Familles chimiques de produits psychotropes, *Confr. Psychiat.*, 1972, 9, 31; FORREST I. S., CARR C. J., USDIN E. (red.) — Phenothiazines and structurally related drugs, Avdances in Biochemical Psychopharmacology, vol. 9, Raven Press, New-York, 1974. GARATTINI S., MUSSUBU E., RANDAL L. O. (red.) — The Benzodiazepines, Raven Press, New-York, 1973; HOLLISTER L. E. — Clinical use of psychotherapeutic drugs, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1969, *10*, 170; MCNAIR D. M. — Antianxiety drugs and human performance, *Arch. Gen. Psychiat.*, 1973, *29*, 611; MEIU G., IONESCU G. — Aspecte ale tratamentului psihofarmacologic al tulburărilor de personalitate, *Neurol. Psihiat. Neurochir.*, 1974, *19*, 1, 39; PRAAG VAN H. M., KORF J. — Importance of dopamine metabolism for the clinical effects and side effects of neuroleptics, Proceedings of the Sixth International Congress of Pharmacology, Helsinki, 1975, v. III, p. 299. PREDESCU V. — Terapia Psihotropă, Ed. medicală, Bucureşti, 1966; PREDESCU V., CIUREZU T., FLORESCU D. — Evaluarea efectelor clinice ale diazepamului, *Neurol. Psihiat. Neurochir.*, 1971, v. 16, nr. 3, p. 245; PREDESCU V., NICA-UDANGIU ST. — Neuroleptice cu durată lungă de acţiune, *Neurol. Psihiat. Neurochir.*, 1975, *20*, 4, 287; STROESCU V. — Stadiul actual al medicaţiei tranchilizante, *Viaţa med.*, 1965, 14, 997.

36. STIMULANTELE PSIHOMOTORII, REGULATOARELE METABOLISMULUI CEREBRAL, ANTIDEPRESIVELE ŞI ANTIMANIACALELE

36.1. STIMULANTELE PSIHOMOTORII

Substanţele din această grupă stimulează activitatea mintală, măresc puterea asociativă, dau senzaţie de eficienţă crescută şi pot ameliora performanţele mintale scăzute prin oboseală (fără să le modifice calitativ). Activitatea motorie este sporită, creşte rezistenţa la efortul fizic şi, pentru dozele mari, performanţele atletice pot fi ameliorate. Percepţia senzorială este îmbunătăţită.

Stimularea psihomotorie şi îndepărtarea oboselii se datoresc excitării scoarţei cerebrale, direct sau prin intermediul sistemului reticulat ascendent activator. Funcţiile neuronilor sînt crescute, dar metabolismul lor nu este ameliorat, rezervele se epuizează, iar cataboliţii rezultaţi se acumulează. Acestea determină caracterul nociv al abuzului de stimulante psihomotorii.

Scanned with OKEN Scanner

36.1.1. AMFETAMINA ŞI COMPUŞII ÎNRUDIŢI

Amfetaminele sînt compuşi de sinteză înrudiţi cu efedrina. Au proprietăţi stimulante psihomotorii marcate şi sînt simpatomimetice moderat sau slab active.

Amfetamina (*amphetamin, benzedrin*$^+$) administrată la om provoacă euforie, îndepărtează senzaţia de oboseală şi întîrzie apariţia somnului, scade apetitul (efect anorexigen), ameliorează performanţele psihomotorii simple, dar nu pe cele complexe. Dozele mari sînt capabile să crească randamentul sportiv (la înotători, alergători, halterofili). Există diferenţe individuale mari în răspuns, iar doza utilă poate varia de cîteva ori.

Stimularea psihomotorie se datoreşte excitării scoarţei cerebrale şi a sistemului reticulat ascendent activator. Amfetamina eliberează noradrenalina din terminaţiile adrenergice centrale. De asemenea stimulează receptorii dopaminergici centrali şi împiedică recaptarea dopaminei în terminaţiile nervoase dopaminergice.

Clinic, stimularea amfetaminică este utilă pentru combaterea sedării excesive sau somnolenţei, care apar ca efecte nedorite în cazul folosirii unor medicamente deprimante. Sînt influenţate favorabil unele cazuri de depresie reactivă, ca şi simptomele depresive care însoţesc uneori menopauza. În narcolepsie dozele mari împiedică somnul, dar nu influenţează catalepsia. La copiii cu sindrom hiperkinetic, amfetamina are un efect aparent paradoxal, de liniştire, tinzînd să normalizeze comportamentul. În micul rău epileptic şi în parkinsonism constituie o modalitate terapeutică adjuvantă. Eficacitatea simptomatică în enurezisul nocturn, la copii, este probabil legată de micşorarea profunzimii somnului.

Amfetamina are *acţiune simpatomimetică* indirectă. Este utilizată ocazional ca midriatic (în aplicaţii locale). Contracţia sfincterului vezicii urinare şi relaxarea detrusorului, consecutive stimulării simpatice, contribuie probabil la efectele favorabile în enurezisul nocturn.

Folosirea clinică este deseori însoţită de efecte nedorite. Unele sînt datorite stimulării centrale excesive: anxietate, tremurături, insomnie, somn neodihnitor (este micşorată mult durata somnului rapid, cu vise). Altele sînt consecinţa proprietăţilor simpatomimetice: creşterea presiunii arteriale, palpitaţii, favorizarea apariţiei acceselor anginoase (amfetamina este contraindicată la hipertensivi şi în cardiopatiile ischemice), flatulenţă, constipaţie.

Curele prelungite cu doze mari duc la micşorarea performanţelor prin acumularea fenomenului de oboseală. Pot apare *tulburări de com-*

Scanned with OKEN Scanner

portament cu caracter depresiv, anxietate, neliniște, senzație de depersonalizare și alterarea percepției, mergînd pînă la un sindrom psihotic asemănător schizofreniei paranoide. Abuzul cronic dezvoltă *toleranță* și *dependență*. Comportamentul este dominat de preocuparea de a obține drogul, iar personalitatea se degradează treptat. Dependența fizică este slabă, totuși întreruperea bruscă a unui tratament îndelungat este urmată de somn prelungit, oboseală, hiperfagie, uneori stare depresivă.

Folosirea amfetaminei pentru dopaj, de către sportivi, este legată de riscuri care depășesc mult eventualul beneficiu. Îndepărtarea senzației de oboseală permite prelungirea excesivă a efortului, iar stimularea simpatică favorizează apariția hipertermiei. Epuizarea extremă a rezervelor poate duce la prăbușire neuroendocrină.

Amfetamina (forma racemică) se administrează oral 5—15 mg/zi (în 1—2 prize). *Dexamfetamine* (*dexamphetaminum*), compusul dextrogir, are efecte stimulante psihomotorii ceva mai puternice și provoacă mai rar fenomene nedorite circulatorii (acțiunea simpatomimetică este mai slabă).

Metamfetamina (*methamphetamin, pervitin*), un analog al amfetaminei, are o potență de două ori mai mare ca stimulant psihomotor.

Pipradolul (*pipradol hydrochlorid, meratran*) și **metilfenidatul** (*methylphenidate hydrochlorid, ritalin*), derivați piperidinici înrudiți chimic cu amfetamina, sînt stimulanți psihomotori ceva mai puțin activi. Efectele simpatomimetice, cardiace și circulatorii sînt slabe. Principala indicație o constituie stările depresive ușoare și trecătoare.

36.1.2. CAFEINA

Cafeina sau *cofeina* este un alcaloid xantinic conținut în boabele de cafea (*Coffea arabica*), frunzele de ceai (*Thea sinensis*) și nucile de *Cola*.

Cafeina are efect stimulant psihomotor (mai slab decît amfetamina), îndepărtează senzația de oboseală și întîrzie apariția somnului. Excită secreția gastrică, fiind utilizată, rareori, în scopul testării capacității secretorii a stomacului. Stimulează inima prin acțiune directă: crește forța de contracție, mărește consumul de oxigen al miocardului, crește frecvența bătăilor inimii (ritmul bradicardic, care apare uneori, se datorește excitării nucleului vagal din bulb), poate provoca aritmii ectopice. Presiunea arterială nu este practic influențată. Vasele cerebrale sînt contractate, acțiune utilă în migrenă. Are efect diuretic slab.

Efectele metabolice, complexe, sînt în parte datorite direct cafeinei, în parte eliberării de adrenalină din suprarenale. Alcaloidul crește metabolismul bazal, mărește concentrația de acizi grași liberi, prebeta- și

Scanned with OKEN Scanner

betalipoproteine în sînge, creşte cantitatea de AMP ciclic (consecutiv inhibării fosfodiesterazei, enzimă care catalizează degradarea adenilatului ciclic). Acumularea tisulară de AMP ciclic este probabil acţiunea primară, responsabilă atît de efectele metabolice, cît şi de efectele excitante centrale şi cardiostimulatorii.

Cafeina se administrează oral sau subcutanat, doza obişnuită fiind de 100—150 mg *cafeină* sau 200—250 mg *cafeină citrică* sau *cafeină natriubenzoică*+ (citratul şi complexul cu benzonatul de sodiu sînt forme solubile).

O serie de băuturi stimulante sînt active prin cafeină. O ceaşcă de *cafea* tare cuprinde aproximativ 100 mg cafeină (cafeaua prăjită conţine cafeină 1,2%), o cană de *ceai* ceva mai puţin, iar o sticlă de *pepsi-cola* sau *coca-cola* (200 ml) circa 25 mg. Abuzul de cafea provoacă un grad de toleranţă, cu fenomene uşoare de dependenţă. Cantităţile mari pot produce nervozitate, insomnie, tremor, palpitaţii cu tahicardie sau extrasistole, uşoară creştere a presiunii arteriale, pirozis şi alte fenomene de iritaţie gastrică. Este posibilă favorizarea procesului aterogen. Cafeaua este contraindicată în cardiopatiile ischemice, în aritmiile cardiace, la ulceroşi, la persoanele care au insomnie, la copii (la care efectul excitant este marcat).

36.2. REGULATOARELE METABOLISMULUI CEREBRAL

Această grupă cuprinde o serie de substanţe foarte diferite ca structură chimică, denumită ocazional *psihotone, activatoare ale metabolismului cerebral, nootrope.* Ele sînt capabile să amelioreze funcţiile asociative şi integrative superioare, mai ales cînd sînt tulburate prin procese anoxice, toxice, traumatice sau involutive, în cadrul unor suferinţe cerebrale acute sau cronice. Ar acţiona la nivelul structurilor neocorticale ale telencefalului (şi posibil asupra altor formaţiuni ale creierului), provocînd modificări metabolice sau vasculare favorabile. Deşi eficacitatea terapeutică reală este departe de a fi dovedită concludent, perspectivele dezvoltării unei asemenea medicaţii metabolice neuronale sînt foarte promiţătoare.

Meclofenoxatul+ (*meclofenoxate hydrochlorid, centrophenoxine, lucidril*) cuprinde în moleculă dimetilaminoetanol (precursor metabolic al acetilcolinei) şi acid p-clorfenoxiacetic (o auxină — factor de creştere şi regulator metabolic pentru plante).

Clinic, au fost descrise efecte favorabile la bolnavii comatoşi şi la cei cu tulburări mintale de cauză toxică, traumatică sau vasculară, la bătrînii cu ateroscleroză cerebrală avansată, la copiii cu tulburări psihice. Efectul se instalează după 4—6 zile de la începutul tratamen-

Scanned with OKEN Scanner

tului. Meclofenoxatul se administrează oral, 1—2 g/zi; la nevoie se poate injecta intravenos lent.

Piritinolul (*pyritinolum, pyrithioxin, encephabol*) este înrudit chimic cu piridoxina (vitamina B_6). Administrat la om creşte atenţia şi concentraţia diminuate sub influenţa oboselii, împiedică modificările EEG provocate de oboseală, ameliorează coordonarea psihomotorie şi corectează tendinţele depresive. Clinic au fost semnalate unele rezultate bune în insuficienţa vasculară cerebrală cronică a bătrînilor, în sindroamele post-traumatisme craniene, la adulţii cu stări de astenie psihică, la copiii cu dificultăţi şcolare. Efectele favorabile pot fi evidenţiate după cel puţin 2 săptămîni de tratament. Ele s-ar datora activării metabolismului neuronal (este activat transportul prin bariera hematoencefalică, creşte utilizarea glucozei în creier).

Ca reacţii adverse, provoacă uneori iritabilitate, anxietate, tulburări de somn.

Piritinolul se administrează oral, 400—600 mg/zi la adult, 200—400 mg/zi la copii (în 2 prize, dimineaţa şi la prînz).

Piracetamul (*piracetam, nootropil*) este un derivat ciclizat al acidului gama-aminobutiric (acid aminat care funcţionează probabil ca mediator chimic cu acţiuni inhibitorii în sistemul nervos central).

Cercetări efectuate la om au arătat că piracetamul împiedică diminuarea performanţelor produsă prin hipoxie cerebrală. Clinic poate avea efecte favorabile (evidente după cel puţin 3 săptămîni de tratament) în sindroamele psihoorganice involutive şi în sindroamele de suferinţă cerebrală cronică posttraumatice. De asemenea poate fi util în suferinţele cerebrale acute — delirium tremens, comă traumatică, comă toxică, ictus. Substratul biochimic al efectelor centrale ar consta în creşterea cantităţii de ATP la nivelul neuronilor, cu stimularea consecutivă a sintezei proteinelor şi ameliorarea fenomenelor de membrană ale conducerii nervoase.

Ca reacţii adverse, s-au semnalat, rareori, agitaţie psihomotorie, agresivitate, insomnie, tulburări digestive.

Se administrează oral doza de atac fiind de 2—4 g/zi, iar cea de întreţinere de 1,2 g/zi (în 3 prize). La nevoie se injectează intravenos sau intramuscular, 1 g de 3 ori/zi.

36.3. ANTIDEPRESIVELE ŞI ANTIMANIACALELE

În această grupă sînt cuprinse medicamente capabile să amelioreze specific dispoziţia şi ideaţia patologică la bolnavi cu stări depresive, manie şi alte tulburări afective.

Scanned with OKEN Scanner

36.3.1. IMIPRAMINA ŞI COMPUŞII ÎNRUDIŢI

O serie de *compuşi triciclici*, asemănători chimic şi farmacodinamic cu neurolepticele fenotiazinice, au *proprietăţi antidepresive*. Se presupune că efectul este datorit împiedicării procesului de recaptare a noradrenalinei în terminaţiile adrenergice din creier.

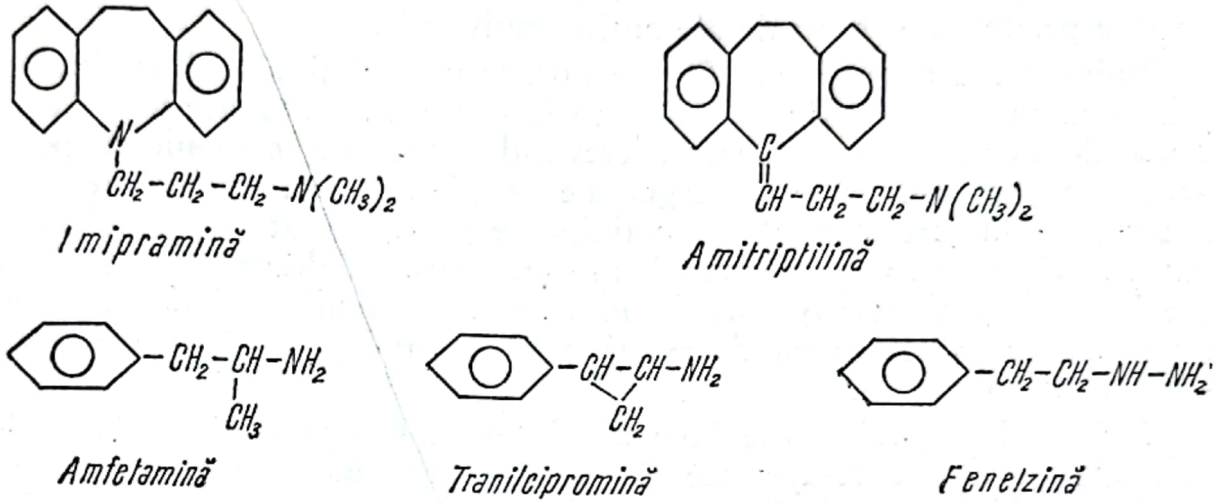


Fig. 73. Structura chimică a unor antidepresive triciclice, a amfetaminei şi a unor antidepresive IMAO.

Imipramina (*imipramine, antideprin*$^+$, *tofranil*), un derivat dibenzoazepinic, administrată la omul normal, provoacă obişnuit o stare neplăcută, cu somnolenţă şi anxietate. La depresivi, după 2—3 săptămîni de tratament, pot apare efecte favorabile, în sensul ameliorării dispoziţiei şi atenuării ideaţiei depresive. Eficacitatea cuprinde 60—70% din cazurile tratate. Rezultatele cele mai bune se obţin în melancoliile simple, unde imipramina este de preferat electroşocului. În melancoliile grave stupoarea şi ideile delirante asociate sînt puţin sau nu sînt influenţate (electroşocul este de ales). În schizofrenia cu stare depresivă este avantajoasă asocierea imipraminei cu neuroleptice. În nevrozele cu depresie rezultatele sînt variabile, de obicei inferioare celor obţinute prin tranchilizante de felul diazepamului.

Majoritatea reacţiilor adverse se datoresc unor efecte vegetative periferice de tip atropinic şi catecolaminic: uscăciunea gurii, tulburări de vedere, constipaţie, favorizarea retenţiei de urină, hipotensiune postural㠹 tahicardie şi aritmii, foarte rar infarct de miocard şi insuficienţă cardiacă (mai ales la bătrîni). Uneori pot apare tulburări psihice sau neurologice: excitaţie maniacală (inversarea dispoziţiei impune scăderea dozei), tendinţă la sinucidere, halucinaţii şi delir (se asociază neuroleptice fenotiazinice), tremor, sindrom parkinsonian (mai frecvent la bătrîni), accese convulsive. Alte efecte nedorite posibile — erupţii cuta-

Scanned with OKEN Scanner

nate, fotosensibilizare, eozinofilie, agranulocitoză, icter colestatic — sînt de natură alergică şi survin rar sau foarte rar.

Intoxicaţia acută cu imipramină se manifestă prin comă cu agitaţie, hipertonie şi hiperreflexie, crize convulsive, tahicardie, hipotermie. În afara măsurilor nespecifice, se recomandă administrarea de fizostigmină (care combate fenomenele toxice datorite acţiunilor anticolinergice periferice şi centrale ale antidepresivului).

Imipramina potenţează efectele noradrenalinei şi ale altor simpatomimetice cu acţiune directă, deoarece inhibă recaptarea acestora în terminaţiile adrenergice periferice, crescînd cantitatea disponibilă pentru acţionarea receptorilor adrenergici de la nivelul structurilor efectoare. Efectul antihipertensiv al guanetidinei este diminuat prin inhibarea pătrunderii neurosimpatoliticului în terminaţiile adrenergice (unde îşi are locul de acţiune). Asocierea imipraminei cu inhibitorii de monoaminooxidază poate fi cauză de reacţii toxice grave (această asociaţie este strict contraindicată).

Imipramina se absoarbe bine din intestin. Concentraţiile plasmatice realizate de dozele terapeutice sînt de ordinul nanogramelor, cu variaţii individuale mari. Este metabolizată prin demetilare — cu formarea de desipramină, un metabolit activ —, hidroxilarea inelului central şi conjugare. Se elimină prin urină, relativ repede, mai ales sub forme inactive.

Imipramina se administrează oral şi în injecţii intramusculare. În melancolie tratamentul se începe cu 50 mg/zi, crescînd în 3—4 zile pînă la 150—200 mg/zi (în 3 prize); la virajul dispoziţiei se scade treptat, pînă la doza de întreţinere — obişnuit 50—75 mg/zi. Durata tratamentului este în funcţie de starea bolnavului şi de tipul de depresie (6—12 luni în depresiile endogene, mai puţin în depresiile nevrotice, mai mult în melancolia de involuţie). Medicaţia trebuie administrată sub supraveghere medicală strictă, ţinînd seama de necesitatea individualizării dozelor şi de riscul posibil de sinucidere (atît în puseul melancolic cît şi în faza de ameliorare).

Imipramina a mai fost recomandată, cu rezultate variate, în diferite afecţiuni corticoviscerale (de ex. în boala ulceroasă), în durerile canceroase, în enurezis, în sindromul subiectiv al traumatismelor craniene, în parkinsonism.

Desipramina (*desipramin hydrochlorid*) şi **clomipramina** (*clomipramine, anafranil*) sînt antidepresive mai puţin sedative decît imipramina, de ales în prezenţa inhibiţiei şi încetinirii ideomotorii.

Amitriptilina (*amitriptylinum hydrochlorid, elavil, teperin*) şi **trimeprimina** (*trimeprimine, surmontil sapilent*), antidepresive mai sedative decît imipramina, sînt avantajoase în melancoliile cu anxietate.

Scanned with OKEN Scanner

Opipramolul (*opipramol dihydrochlorid, insidon*), **doxepina** (*doxepin hydrochlorid, sinequan*) şi **dibenzepina** (*dibenzepinum hydrochlorid, noveril*), alţi compuşi triciclici, asociază proprietăţii antidepresive (relativ slabe) un efect antianxios de tip tranchilizant, fiind considerate ca aparţinînd unei grupe de tranziţie.

36.3.2. ANTIDEPRESIVELE INHIBITOARE ALE MONOAMINOOXIDAZEI

O serie de compuşi hidrazidici, hidrazinici sau cu structură aminică au *proprietăţi antidepresive*, fiind în acelaşi timp inhibitori ai monoaminooxidazei — IMAO.

Medicamentele din această grupă provoacă stimulare psihomotorie asemănătoare celei amfetaminice. Administrate la bolnavii depresivi au efect psihostimulant şi ameliorează dispoziţia. Eficacitatea terapeutică se evidenţiază după cîteva zile sau cîteva săptămîni de tratament.

Efectul antidepresiv se datoreşte probabil inhibării ireversibile a MAO, cu creşterea consecutivă a cantităţii de catecholamine — noradrenalină, adrenalină, dopamină — şi de 5-hidroxitriptamină în ţesuturi. Se apreciază că rolul principal revine acumulării de catecholamine la nivelul sinapselor centrale.

Reacţiile adverse sînt frecvente. Unele sînt datorite stimulării centrale excesive: insomnie, agitaţie, tremor, comportament hipomaniacal, rareori halucinaţii, confuzie, convulsii. Altele sînt consecinţa unor efecte vegetative: hipotensiune ortostatică (atribuită împiedicării eliberării noradrenalinei din terminaţiile simpatice periferice), uneori cu cefalee şi ameţeli, tulburări de vedere, uscăciunea gurii, constipaţie, dificultate în micţiune, inhibarea ejaculării. Rareori apar erupţii cutanate alergice. S-au semnalat cazuri rare de leziuni hepatocelulare cu necroză şi icter (probabil de natură alergică).

Au fost descrise *numeroase interacţiuni* ale IMAO cu alte medicamente. Efectul simpatomimeticelor, mai ales al celor cu acţiune indirectă, este potenţat, ca urmare a disponibilităţii crescute de noradrenalină în terminaţiile adrenergice. Ingestia de alimente şi băuturi fermentate (unele brînzeturi, bere, vin etc.), care conţin tiramină (o amină cu acţiune simpatomimetică indirectă), în timpul tratamentului cu antidepresive IMAO, poate declanşa crize hipertensive cu cefalee, chiar hemoragii cerebrale. IMAO au acţiune inhibitoare şi asupra enzimelor hepatice metabolizante ale medicamentelor, ceea ce explică potenţarea efectelor şi creşterea toxicităţii unor substanţe cu efecte centrale: alcool, barbiturice, analgezice opioide, antiparkinsoniene—antiacetilcolinice, antidepresive triciclice. Asocierea cu aceste medicamente este contraindicată, deoarece poate fi cauză de accidente grave.

Inhibitorii de MAO sînt indicaţi în cazuri selecţionate de stări depresive. Datorită riscului mare de reacţii adverse, ei sînt consideraţi

Scanned with OKEN Scanner

actualmente ca medicamente de rezervă, utile atunci cînd antidepresivele triciclice s-au dovedit ineficace, iar electroşocul este contraindicat.

Tranilcipromina (*tranylcypromine sulfat, parnate*), o amină înrudită cu amfetamina, este un inhibitor de monoaminooxidază cu proprietăţi antidepresive marcate. Efectul terapeutic se instalează relativ repede (după cîteva zile de tratament). Se administrează oral, doza obişnuită fiind de 10 mg de 2 ori/zi.

Fenelzina (*phenelzine dihydrogensulfat, nardil*), o hidrazină IMAO, este considerată mai puţin eficace ca antidepresiv decît tranilcipromina. Efectul se instalează lent (în decurs de săptămîni).

36.3.3. LITIUL

Litiul, sub formă de carbonat, nu influenţează psihicul omului sănătos, dar administrat în timpul *episoadelor maniacale* ale bolii maniaco-depresive *poate linişti simptomele caracteristice,* normalizînd dispoziţia euforică, atenuînd fuga de idei şi calmînd hiperactivitatea. Efectul terapeutic devine evident după 1—3 săptămîni de tratament. Folosit în cură de întreţinere, poate preveni episoadele maniacale sau depresive, sau le diminuează intensitatea. Mecanismul de acţiune nu este precizat; litiul modifică funcţia unor mediatori presupuşi a interveni în patogenia bolii maniaco-depresive — inhibă eliberarea şi creşte recaptarea noradrenalinei, măreşte sinteza şi turnover-ul 5-hidroxitriptaminei.

Indicele terapeutic este *relativ mic,* doza utilă fiind apropiată de cea toxică. Dozele terapeutice mari pot fi cauză de tremor fin al mîinilor, poliurie, sete (diabet insipid nefrogen), greaţă, care obişnuit se atenuează după primele zile de tratament, dar uneori persistă, impunînd reducerea dozei. Leucocitoza este frecventă. Rareori se dezvoltă o guşă difuză netoxică. Dozele toxice pot provoca vomă, ameţeli, somnolenţă, slăbiciune, ataxie, tulburări de vedere, tinitus, tremor marcat, fasciculaţii musculare, rigiditate, convulsii clonice. Toxicitatea litiului este crescută în caz de deficit de sodiu — după diureticele tiazidice (care sînt recomandate pentru tratamentul simptomelor de diabet insipid nefrogen produse de litiu), la bolnavii sub dietă hiposodată, în caz de sudoraţie profuză sau diaree etc.

Ionii de litiu se absorb bine din intestin, realizînd concentraţia plasmatică maximă la 1—3 ore după ingestie. Volumul de distribuţie corespunde apei totale din organism. Se elimină prin rinichi avînd un timp de înjumătăţire de aproximativ 24 ore; deficitul de sodiu scade eliminarea renală, permiţînd acumularea de cantităţi toxice. Concentraţia plasmatică este în strînsă relaţie cu efectele terapeutice şi cele toxice — dozele terapeutice în mania acută realizează concentraţii serice de litiu de 1—1,5 mEq/l, iar concentraţiile necesare întreţinerii efectului sînt de

Scanned with OKEN Scanner

0,6—1,2 mEq/l. Fenomenele toxice minore apar la concentrații peste 1,5 mEq/l, iar cele moderate sau grave pentru 2—2,5 mEq/l. În general se recomandă ca dozarea să se facă sub controlul nivelului sanguin (sîngele se recoltează la 8—12 ore după ultima doză).

Carbonatul de litiu se administrează oral, dozele obișnuite fiind de 600 mg de 3 ori/zi în mania acută și 300 mg de 3—4 ori/zi pentru prevenirea recurențelor. Asocierea cu neurolepticele sau cu antidepresivele triciclice poate fi avantajoasă, dar impune prudență.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ASBERG M. — Individualization of treatment with tricyclic compounds, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, *58*, 5, 1083; CIUREZU T., TIMOFTE G. — Medicamente Psihotrope Moderne, Ed. Medicală, București, 1973; DENIKER P., GINESTET D. — Lacunes et besoins en matière d'antidepresseurs tricycliques, *Thérapie*, 1975, *28*, 2, 235; GLASSMAN A. H., PEREL J. M. — The clinical pharmacology of imipramine, *Arch. Gen. Psychiat.*, 1973, *28*, 649; GOLDBERG L. I. — Monoaminooxidaze inhibitors, *J. Amer. Med. Ass.*, 1964, *190*, 456; HOLLISTER L. E. — Clinical use of psychotherapeutic drugs, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1969, *10*, 170; KOSMAN M. E., UNNA K.R. — Effects of chronic administration of amphetamines and other stimulants on behaviour, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1968, *9*, 22; LAMBERT P.A. — Les effects indésirables des antidépresseurs tricycliques, *Thérapie*, 1973, *28*, 2, 269; SCHILDKRAUT J. J. — Neuropharmacology of the affective disorders, *A. Rev. Pharmac.*, 1973, *13*, 274; SINGER I., ROTENBERG D. — Mechanisms of lithium action, *New-Engl. J. Med.*, 1973, *289*, 254; TILLEMENT J. P. — Pharmacocinétique des antidépresseurs, *Thérapie*, 1973, *28*, 2, 249; WEISS B., LATIES V. G. — Enhancement of human performances by caffeine and the amphetamines, *Pharmacol. Rev.*, 1962, *14*, 1.

37. ANTIEPILEPTICELE, ANTIPARKINSONIENELE, MIORELAXANTELE

Substanțele din aceste grupe deprimă funcția musculaturii striate, acționînd asupra formațiunilor centrale care comandă, coordonează sau integrează activitatea motorie.

Scanned with OKEN Scanner

37.1. ANTIEPILEPTICELE

Antiepilepticele sînt medicamente capabile să împiedice crizele de epilepsie şi să corecteze alterările EEG care le caracterizează. De asemenea ele pot linişti accesele convulsive de diferite alte cauze (tumori intracraniene, modificări vasculare, intoxicaţii cu excitante centrale etc.).

Acţiunea antiepileptică se datoreşte, în majoritatea cazurilor, împiedicării răspîndirii activităţii paroxistice de la focarul cu funcţie anormală către ţesutul nervos normal. Stabilizarea neuronală produsă a fost atribuită modificării de permeabilitate ionică a membranelor sau influenţării biochimismului neuronilor.

Ca schemă de tratament, în epilepsie se recomandă administrarea iniţială a unui singur medicament, începînd cu o doză mică, care se creşte progresiv pînă la realizarea efectului dorit, adică suprimarea completă a crizelor sau rărirea şi reducerea intensităţii lor, compatibilă cu o viaţă socială normală. La nevoie se asociază 2 sau 3 substanţe active, care se introduc în acelaşi mod. Considerînd problemele ridicate de disponibilitatea variată a diferitelor preparate farmaceutice, de variaţiile individuale în metabolizarea unor antieptileptice, de lipsa de cooperare din partea unor bolnavi (firească în condiţiile tratamentului de durată), ca şi de interreacţiunile de ordin farmacocinetic ale asociaţiilor antiepileptice, este necesar ca dozarea să fie urmărită cu atenţie, folosind criterii clinice şi uneori monitorizînd nivelurile sanguine de medicament. Reducerea dozelor sau suprimarea unui medicament trebuie făcute treptat, deoarece există pericolul declanşării stării de rău epileptic.

Necesitatea administrării îndelungate determină un risc crescut de reacţii adverse. De aceea, bolnavul trebuie prevenit asupra simptomelor care pot semnala fenomene grave. La început sînt obligatorii examene lunare ale urinii şi elementelor figurate din sînge, ulterior acestea trebuie efectuate la fiecare 3 luni.

Deşi antiepilepticele (mai ales fenobarbitalul şi fenitoina) au fost suspectate ca teratogene, folosirea lor în cursul sarcinii este recomandabilă, cunoscut fiind riscul provocării defectelor fetale de însăşi boala epileptică, ca şi posibilitatea declanşării stării de rău epileptic (dăunător pentru mamă şi pentru copil) la suprimarea medicaţiei. Este de dorit însă ca, mai ales în primul trimestru, dozele să fie reduse atît cît permite starea clinică a gravidei.

Antiepilepticele fac parte din grupe chimice variate, dar în majoritate înrudite. Diferitele nuclee — barbituric, hidantoinic, succinimidic, oxazolidindionic — determină eficacitatea într-una sau alta din formele de epilepsie; substituenţii la nivelul nucleului de bază sînt de asemenea importanţi pentru tipul efectului antiepileptic ca şi pentru ponderea efectului sedativ.

Scanned with OKEN Scanner

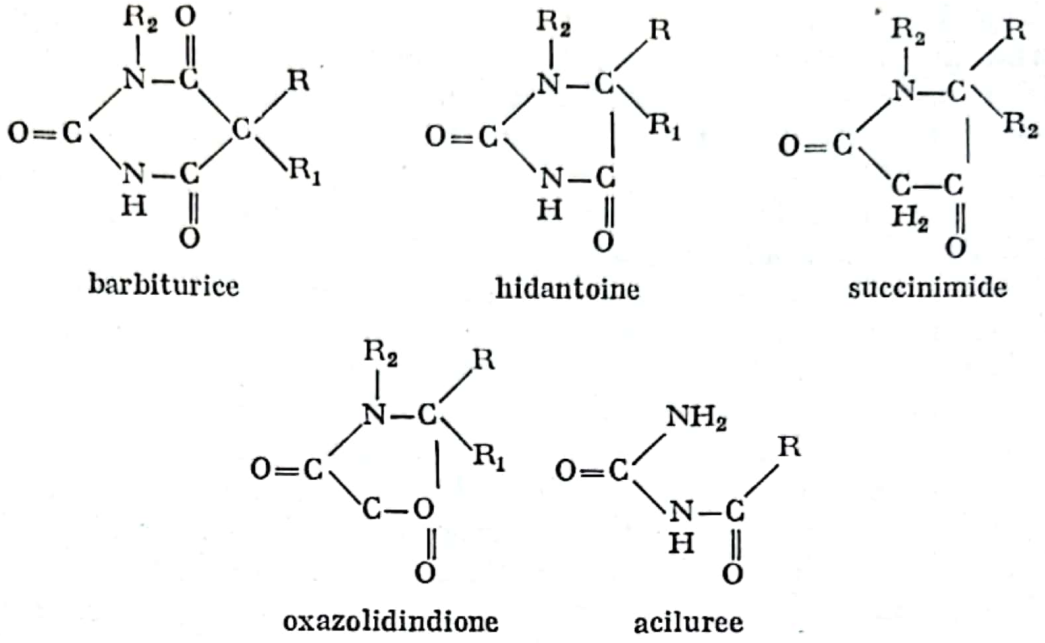


Fig. 74. Nucleii de bază ai unor antiepileptice.

37.1.1. BARBITURICELE ŞI DEOXIBARBITURICELE

Fenobarbitalul+ (*phenobarbital, luminal*), un barbituric hipnotic cu efect de lungă durată, are proprietăţi anticonvulsivante-antiepileptice marcate şi întrucîtva selective. Este eficace în criza majoră tipică de epilepsie (mare rău, criză generalizată tonico-clonică), unde ameliorarea, care survine după 5—7 zile de tratament, interesează circa 70% din cazuri. Eficacitatea este asemănătoare faţă de crizele focale corticale. De asemenea fenobarbitalul poate controla starea de rău epileptic. Alte indicaţii sînt convulsiile febrile ale copiilor şi convulsiile din cadrul unor intoxicaţii medicamentoase. Ca mecanism, fenobarbitalul micşorează difuzarea şi creşte pragul descărcărilor epileptogene.

Efectele nedorite cele mai frecvente sînt sedarea şi somnolenţa, evidente mai ales la începutul tratamentului, dar care se atenuează cu timpul prin dezvoltarea toleranţei. La copii pot apărea uneori stări de agitaţie, iar la bătrîni, stări confuzionale. Erupţiile cutanate alergice sînt relativ rare (ele pot evolua, excepţional, către o dermatită exfoliativă, foarte gravă). În condiţiile tratamentului cronic s-au semnalat cazuri rare de anemie megaloblastică (se administrează acid folic), osteomalacie (se administrează vitamină D), hemoragii prin hipoprotrombinemie la nounăscuţii ale căror mame au fost tratate cu fenobarbital (se administrează fitomenadionă).

Fenobarbitalul se absoarbe lent, dar complet, din intestin. În sînge se leagă în medie 50% proteine. Este epurat circa 75% prin metabolizare

Scanned with OKEN Scanner

hepatică şi 25% prin eliminare renală (ca atare). Timpul de înjumătăţire plasmatică este de 1—6 zile (1—3 zile pentru copii). Concentraţia plasmatică eficace în condiţiile tratamentului cronic al epilepsiei este de 10—30 mcg/ml (în medie 10 mcg/ml pentru fiecare mg/kg doză clinică).

Administrarea se face obişnuit pe cale orală, doza uzuală fiind de 100—200 mg/zi la adult şi 2—3 mg/kg şi zi la copii, fracţionat în 2 prize. Se poate folosi singur sau asociat cu fenitoina. În starea de rău epileptic se recomandă injectarea intramusculară de 300—400 mg.

Primidona+ (*primidone, majsolin, mysoline, sertan*) este un analog al fenobarbitalului cu structură deoxibarbiturică (oxigenul carbonilic din poziţia 2 a nucleului barbituric lipseşte). Spectrul activităţii antiepileptice este ceva mai larg, cuprinzînd marele rău epileptic, epilepsia focală corticală şi epilepsia psihomotorie (epilepsia temporală); uneori este eficace şi faţă de crizele clonice ale copiilor. Este indicată în cazurile de mare rău rezistente la fenobarbital şi fenitoină (se poate administra singură sau în asociaţie cu fenitoina) şi reprezintă o medicaţie de primă alegere în epilepsia psihomotorie. Eficacitatea se datoreşte atît primidonei ca atare, cît şi unor metaboliţi activi — fenobarbitalul şi feniletilmalonamida. Concentraţiile plasmatice realizate pentru fiecare mg/kg primidonă doză zilnică, administrată cronic, sînt de 1 mcg/ml primidonă, 2 mcg/ml fenobarbital şi circa 1,5 mcg/ml feniletilmalonamidă.

Principalul efect nedorit este somnolenţa, care apare mai ales la începutul tratamentului sau la dozele mari; mai rare sînt ameţelile, ataxia, disartria, diplopia şi nistagmusul, greaţa şi voma. Sînt posibile tulburări psihice, chiar fenomene psihotice (în epilepsia psihomotorie). Reacţiile alergice de felul erupţiilor cutanate sînt puţin frecvente; foarte rar pot apărea leucopenie, trombocitopenie, sindroame de tip lupus eritematos diseminat sau limfadenopatie. În folosirea cronică s-au semnalat cîteva cazuri de anemie megaloblastică, osteomalacie, accidente hemoragice la nou-născuţi.

Primidona se administrează oral, doza uzuală fiind de 750 mg—1,5 g/zi la adult (se începe cu 50 mg şi se creşte treptat) şi de 5—20 mg/kg şi zi la copii.

37.1.2. FENITOINA ŞI ALŢI DERIVAŢI HIDANTOINICI

Fenitoina+ (*phenytoin, dilantin*), *difenilhidantoina*, este, ca şi fenobarbitalul, un medicament de primă alegere în marele rău epileptic, unde poate aboli convulsiile în 60—65% din cazuri, reducîndu-le frecvenţa şi intensitatea într-alte 20%. Asocierea cu fenobarbital este avantajoasă — efectul terapeutic se sumează, fenobarbitalul combate restul

Scanned with OKEN Scanner

de fenomene focale care pot persista sub fenitoină, iar fenitoina este activă faţă de crizele psihomotorii, care pot coexista şi nu sînt influenţate de fenobarbital. Fenitoina este eficace obişnuit şi în crizele focale corticale; de asemenea poate influenţa favorabil crizele psihomotorii, fiind considerată şi în aceste forme de epilepsie, ca unul din medicamentele de primă alegere.

Fenitoina blochează difuzarea descărcării de la focarul epileptogen, dar are acţiune inhibitoare slabă asupra acestuia — aşa se explică de ce aura sau alte simptome prodromale pot persista, deşi criza epileptică este suprimată. Acţiunea s-ar datora stabilizării membranelor neuronale şi împiedicării fenomenului de potenţare posttetanică (ceea ce autolimitează descărcarea epileptogenă), probabil consecutiv modificării mişcării unor ioni prin membrană — creşte transportul activ şi scade permeabilitatea membranară pentru ionii de sodiu.

Fenitoina poate fi utilă terapeutic în nevralgia de trigemen şi nevralgia de glosofaringian. De asemenea are proprietăţi antiaritmice, folosite în diferite aritmii ectopice. Aceste efecte sînt probabil datorite tot stabilizării membranelor celulare.

Fenitoina provoacă relativ frecvent iritaţie gastrică, cu anorexie, greţuri, uneori vomă şi epigastralgii (se recomandă administrarea pe stomacul plin şi fragmentarea dozelor). Supradozarea (în acut sau cronic) determină fenomene cerebelo-vestibulare — vertij, nistagmus, ataxie, diplopie. — însoţite fie de agitaţie, fie de oboseală şi somnolenţă; rareori apar manifestări psihotice, cu delir şi halucinaţii. Gingivita hipertrofică (legată de concentrarea fenitoinei în salivă), mai frecventă la tineri, nu este supărătoare, dar este inestetică; tratamentul constă în îngrijirea atentă a gurii şi a dinţilor, cu masajul gingiilor. Femeile tinere pot prezenta hirsutism şi erupţii acneiforme ale feţei. Reacţiile alergice sînt de obicei minore — de exemplu erupţii morbiliforme ale pielii —, rareori pot îmbrăca aspecte grave — sindrom Stevens-Johnson, lupus eritematos diseminat, necroză hepatică. Alte fenomene nedorite sînt hiperglicemia cu glicozurie, osteomalacia, hemoragiile cu hipoprotrombinemie la nou-născut. S-au semnalat, rar sau foarte rar, leucopenie, agranulocitoză, trombocitopenie, anemie aplastică, anemie megaloblastică (prin tulburarea absorbţiei şi metabolismului acidului folic), limfadenopatie.

Fenitoina se absoarbe lent din intestin, concentraţia sanguină maximă realizîndu-se la 3—12 ore de la administrarea orală. Disponibilitatea farmaceutică a diferitelor preparate poate varia în limite relativ mari. Se leagă în proporţie de 92% de proteinele plasmatice; nivelul formei libere creşte mult în caz de hipoalbuminemie, insuficienţă renală şi sub influenţa unor medicamente (salicilaţi, sulfafurazol, fenilbutazonă). Majoritatea fenitoinei este metabolizată în ficat, cu inactivare

Scanned with OKEN Scanner

consecutivă. Eliminarea este dependentă de doză. Timpul de înjumătăţire mediu este de 22 ore, dar există variaţii individuale mari. Insuficienţa hepatică şi o serie de medicamente inhibitoare enzimatice — izoniazida, anticoagulantele cumarinice, cloramfenicolul, sultiamul — diminuează metabolizarea fenitoinei, pe cînd fenobarbitalul, carbamazepina şi în oarecare măsură însăşi fenitoina, care acţionează ca inductori enzimatici, o cresc. Toţi aceşti factori influenţează concentraţia sanguină şi impun supravegherea dozării antiepilepticului. Concentraţia plasmatică eficace în condiţii cronice este de 10—20 mcg/ml (3—4 mcg/ml pentru fiecare mg/kg doză zilnică); la concentraţii peste 20 mcg/ml pot apărea fenomene toxice.

Dozele terapeutice obişnuite sînt de 200—400 mg oral, într-o singură priză sau în două prize (în caz de iritaţie gastrică). Tratamentul se începe cu doze mici — 50—100 mg de 2 ori/zi —, care se cresc progresiv la intervale de 1—2 săptămîni, în funcţie de starea clinică, eventual sub controlul nivelului plasmatic; dacă crizele epileptice dispar, după 1—2 luni de tratament se încearcă reducerea dozei. În status epilepticus se injectează intravenos fenitoină sodică 250—500 mg (cel mult 50 mg/minut).

Mefenitoina (*mephenytoine, mesantoin*) are proprietăţi asemănătoare fenitoinei, uneori fiind mai eficace decît aceasta. Are oarecare efect sedativ şi poate produce somnolenţă. Toxicitatea este comparativ mare. Agranulocitoza, anemia aplastică, limfadenopatia, sindroamele de tip colagenoză, necroza hepatică, deşi rare, sînt mai frecvente decît în cazul fenitoinei. Erupţiile cutanate survin deseori, dar ataxia, gingivita hipertrofică şi hirsutismul sînt rare. Mefenitoina este rezervată unor cazuri rebele de epilepsie, unde se recomandă în doze mici, asociată altor antiepileptice.

Etotoina (*ethotoin, peganone*) este o hidantoină mai puţin eficace şi mai puţin toxică. Reprezintă o medicaţie de a doua alegere în epilepsia majoră şi în epilepsia psihomotorie. Are oarecare efect sedativ. Provoacă rareori ataxie, hiperplazie gingivală şi hirsutism. S-au semnalat cîteva cazuri de agranulocitoză şi hepatită.

37.1.3. ETOSUXIMIDA ŞI ALTE SUCCINIMIDE

Etosuximida (*ethosuximidum, suxilep, zarontin*), un derivat succinimidic, reprezintă medicaţia de ales împotriva crizei minore (mic rău), înlăturînd absenţele la circa 50% dintre bolnavi şi reducîndu-le frecvenţa la alţi 25%. Pentru a evita apariţia crizelor majore se recomandă deseori asocierea de fenitoină, fenobarbital sau primidonă (deşi acestea sînt ineficace faţă de crizele minore, chiar le pot creşte frecvenţa atunci cînd sînt administrate singure).

Scanned with OKEN Scanner

Dozele mari de etosuximidă pot produce anorexie, greaţă, vomă, mai rar nelinişte şi fenomene de tip parkinsonian. Alte reacţii adverse sînt erupţiile cutanate alergice — de obicei urticarie. S-au semnalat cazuri rare sau foarte rare de sindrom Stevens-Johnson, sindrom de tip lupus eritematos generalizat, leucopenie, chiar agranulocitoză, trombocitopenie, anemie aplastică.

Etosuximida se absoarbe complet din intestin. Este metabolizată în proporţie de 80—90% în ficat, timpul de înjumătăţire plasmatic fiind de 30 ore la copii şi 60 ore la adulţi. Concentraţia plasmatică eficace (în condiţii cronice) este de 40—100 mcg/ml pentru fiecare mg/kg doză zilnică).

Etosuximida se administrează oral, începînd cu 250 mg/zi la copii şi 500 mg/zi la adult şi crescînd cu cîte 250 mg săptămînal, în funcţie de rezultatele terapeutice şi de eventualele fenomene toxice. Dozele utile sînt cuprinse între 200—1 200 mg/zi (obişnuit 2—40 mg/kg).

Mesuximida (*mesuximidum, methsuximide, celontin*) este mai puţin eficace în crizele minore, dar poate fi utilă în epilepsia psihomotorie. Reacţiile adverse sînt similare celor ale etosuximidei.

Fensuximida (*phensuximide, milontin*) este mai puţin eficace decît etosuximida şi are efecte nedorite asemănătoare.

Tabelul XV

Antiepilepticele utilizate în diferite tipuri de epilepsie

Tipul de epilepsie	Medicamentele active
Crize majore, crize focale corticale	Fenitoină (sau mefenitoină), fenobarbital, primidonă
Mic rău (absenţe)	Etosuximidă, trimetadionă, acetazolamidă
Epilepsie psihomotorie	Fenitoină (sau mefenitoină), primidonă, sultiam, carbamazepină, fenacemidă
Crize mioclonice, akinetice sau atone	ACTH, cortizoni, primidonă, diazepam
Status epilepticus	Diazepam, fenobarbital, fenitoină

37.1.4. TRIMETADIONA ŞI ALTE OXAZOLIDINDIONE

Trimetadiona (*trimethadion, trepal*$^{+}$, *tridoine, troxidione*), un derivat oxazolidindionic, este eficace în crizele minore, fiind indicată mai ales la bolnavii care nu răspund la etosuximidă sau nu o suportă. De obicei

Scanned with OKEN Scanner

se asociază cu fenitoină, fenobarbital sau primidonă, pentru a evita apariţia crizelor generalizate.

Efectul favorabil în micul rău s-ar datora împiedicării difuzării descărcării epileptogene de la focarul cortical la nucleii talamici. Este blocată electiv transmisia impulsurilor repetitive, probabil ca urmare a micşorării permeabilităţii membranelor neuronale la ionii de potasiu.

Utilitatea trimetadionei este limitată de toxicitatea mare (care o face un medicament de a doua alegere în micul rău epileptic, etosuximida fiind actualmente preferată). Somnolenţa este obişnuită, mai ales la începutul tratamentului şi la dozele mari. O tulburare frecventă este hemeralopia, cu senzaţie de strălucire a obiectelor şi fotofobie (se reduce doza şi se recomandă ochelari de soare); uneori apar scotoame care pot obliga la oprirea medicaţiei. Rareori pot surveni reacţii adverse grave (au fost semnalate şi cazuri mortale); dermatită exfoliativă, agranulocitoză, anemie aplastică, limfadenopatie, sindrom de tip lupus eritematos diseminat, hepatită, nefroză (antiepilepticul este contraindicat la hepatici şi renali, deoarece leziunile preexistente se pot agrava).

Trimetadiona se absoarbe repede din intestin, realizînd concentraţia sanguină maximă la $^1/_2$—2 ore de la administrare. Este în mare parte demetilată în ficat, rezultînd dimetadionă, un metabolit activ care se elimină lent prin rinichi. Concentraţia plasmatică a dimetadionei pentru dozele eficace este în medie de 700 mcg/ml (12 mcg/ml pentru fiecare mg/kg trimetadionă doză zilnică). Dozele obişnuite sînt de 900—2 100 mg/zi pentru adult şi 300—900 mg/zi (20—60 mg/kg şi zi) pentru copii, în 1—2 prize orale.

Parametadiona (*paramethadion, paradione*) are proprietăţi asemănătoare trimetadionei, reprezentînd o alternativă la bolnavii care nu o suportă pe aceasta.

37.1.5. ALTE ANTIEPILEPTICE

a) **Diazepamul**$^+$ (*diazepam, valium*), un tranchilizant benzodiazepinic injectat intravenos, este eficace la 80—90% dintre bolnavii cu status epilepticus. De asemenea poate fi util în convulsiile toxice medicamentoase. Pe cale orală este uneori eficace în micul rău şi în diferite tipuri de epilepsie mioclonică sau akinetică, la copii.

Efectul antiepileptic se datoreşte inhibării difuzării descărcărilor generate de focarele epileptogene (focarul nu este însă influenţat). Sînt deprimate căile polisinaptice şi sistemul reticulat, posibil prin stimularea unor receptori ai glicinei (aminoacid cu funcţii inhibitorii în sistemul nervos central).

Injectarea intravenoasă poate fi cauză de deprimare respiratorie şi circulatorie marcată (mijloacele de reanimare trebuie să fie la înde-

Scanned with OKEN Scanner

mînă). În cazul administrării orale, dezavantajul principal constă în efectul sedativ şi hipnotic. Uneori pot apărea ataxie, dizartrie, ameţeli, hipotonie, rareori stare de excitaţie, chiar tulburări psihotice.

Diazepamul se absoarbe relativ repede din intestin. Injectat intravenos se distribuie repede la creier, apoi în următoarele 30—60 minute se redistribuie în alte ţesuturi. Biotransformarea hepatică duce la formarea unor metaboliţi activi, principalul fiind derivatul N-demetilat. Timpul de înjumătăţire a diazepamului şi N-metil derivatului este de 24—48 ore. În condiţiile tratamentului cronic, concentraţia sanguină a celor 2 compuşi activi este de 0,1—1 mcg/ml.

Diazepamul se injectează intravenos lent, 5—10 mg (în cel puţin 3 minute); la nevoie doza se suplimentează după 30—60 minute (cînd pot reapărea convulsiile). Pentru calea orală se recomandă, la copiii mici, 0,1—1 mg/kg (se începe cu doze mici, care se cresc lent).

b) Acetazolamida (*acetazolamide, ederen*$^{+}$), o sulfamidă heterociclică, este eficace în micul rău, dar dezvoltă relativ repede toleranţă. Efectul a fost atribuit acţiunii de inhibare a anhidrazei carbonice la nivelul celulelor gliale, cu acumularea consecutivă de bioxid de carbon şi micşorarea influxului neuronal de ion de sodiu. Acetazolamida este în general bine suportată. Dintre efectele nedorite sînt mai frecvente anorexia, poliuria, oboseala şi somnolenţa, parestezиile. Dozele recomandate sînt de 500 mg — 1 g/zi la adult şi 10—30 mg/kg şi zi la copii.

Sultiamul (*sultiamum, sulthiame, ospolot*), altă sulfamidă inhibitoare de carboanhidrază, poate fi eficace în epilepsia psihomotorie şi în marele rău. Provoacă uneori parestezii, hiperpnee, palpitaţii, intoleranţă digestivă, disforie, ameţeli, cefalee, ataxie.

c) Carbamazepina (*carbamazepine, tegretol*), un derivat de iminostilben înrudit chimic şi farmacodinamic cu antidepresivele triciclice, poate fi eficace în unele cazuri rebele de epilepsie psihomotorie, ca şi în marele rău. De asemenea s-au obţinut rezultate favorabile în nevralgia de trigemen şi de glosofaringian. Toxicitatea este mare şi reacţiile adverse sînt frecvente, uneori grave. Ameţelile, somnolenţa, ataxia, tulburările de vedere, greaţa şi voma survin deseori, mai ales la începutul tratamentului. Au fost semnalate agranulocitoză, anemie aplastică (cazuri mortale), trombocitopenie, insuficienţă cardiacă, tromboflebite, icter hepatocelular şi colestatic, oligurie cu hipertensiune, sindrom Stevens-Johnson, dermatită exfoliativă.

Carbamazepina se administrează oral, începînd cu 200 mg de 2 ori/zi (la mese) şi crescînd pînă la doze eficace — obişnuit 800 mg — 1,2 g/zi, în epilepsie; pentru nevralgii sînt suficiente uzual 400—800 mg/zi. Este considerată ca un medicament de rezervă, indicat în cazurile rezistente la alte tratamente. Înainte de începerea administrării şi

Scanned with OKEN Scanner

periodic pe parcursul acesteia, trebuie controlate hemograma, probele funcţionale renale şi cele hepatice.

d) Fenacemida+ (*phenacemide, phenurone, trinuride*), fenilacetilureea — o monoureidă, este analogul cu lanţ deschis al fenitoinei. Antiepileptic eficace, dar toxic, este folosită limitat în cazuri de epilepsie

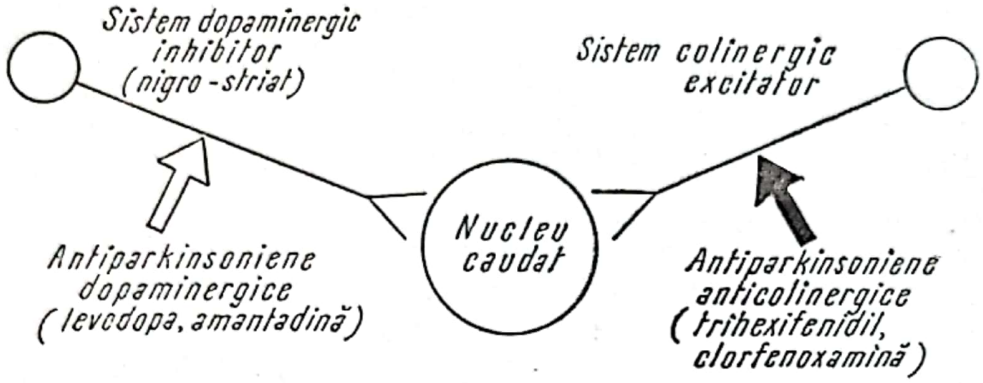


Fig. 75. Mecanismul de acţiune a antiparkinsonienelor.

psihomotorie, rebele la alte tratamente. Provoacă frecvent (17—20%) tulburări de comportament, uneori cu caracter psihotic. Alte reacţii adverse sînt tulburările digestive, erupţiile cutanate, somnolenţa, anemia aplastică, hepatita, nefrita (ultimele sînt relativ rare, dar pot fi de mare gravitate).

Fenacemida se utilizează de obicei în asociaţie cu alte antiepileptice. Doza iniţială — 500 mg de 3 ori/zi — se creşte treptat, în funcţie de rezultatul terapeutic şi de reacţiile adverse, pînă la doza uzuală, de 2—3 g/zi.

37.2. ANTIPARKINSONIENELE

În această grupă sînt cuprinse medicamentele eficace simptomatic în boala Parkinson şi sindroamele înrudite. Boala Parkinson este caracterizată printr-un dezechilibru între funcţiile dopaminergică inhibitorie şi colinergică excitatorie, la nivelul striatului, prima fiind deficitară datorită degenerării progresive a căii dopaminergice nigro-striate. Intervenţia medicamentoasă urmăreşte fie potenţarea activităţii dopaminergice, fie reducerea activităţii colinergice centrale.

37.2.1. ANTIPARKINSONIENELE DOPAMINERGICE

Levodopa (*l-dopa, dopasan, dopaflex, eldopal, larodopa, levopa*), precursor metabolic al dopaminei, provoacă ameliorare clinică la circa 90% dintre parkinsonieni. Rezultatele cele mai bune se obţin în parkin-

sonismul idiopatic. Akinezia şi rigiditatea se atenuează şi pot să dispară, tremorul diminuează (este mai lent şi ceva mai slab influenţat), funcţionalitatea se îmbunătăţeşte, este înlăturată starea de apatie şi depresie, bolnavii devin capabili, de multe ori, să-şi reia ocupaţiile. Efectul apare după 2—3 săptămîni de tratament şi este maxim după 1—2 luni (uneori mai mult, mergînd pînă la 6 luni).

Eficacitatea terapeutică are caracter simptomatic şi se datoreşte creşterii cantităţii de dopamină disponibilă la nivelul corpului striat.

Alte acţiuni, care pot prezenta interes diagnostic sau terapeutic, constau în stimularea eliberării hormonului de creştere hipofizar şi inhibarea secreţiei de prolactină.

Levodopa provoacă relativ *frecvent reacţii adverse*, uneori severe. În faza de început a tratamentului pot apărea greaţă, vomă (prin stimularea dopaminergică a zonei chemoreceptoare declanşatoare a vomei din bulb), hipotensiune ortostatică (datorită probabil deprimării neuronilor simpatici din măduvă). Aceste fenomene pot fi în oarecare măsură evitate dacă tratamentul se începe cu doze mici, care se cresc progresiv; ele se atenuează cu timpul prin dezvoltarea unui grad de toleranţă. Uneori apar aritmii cardiace (datorite acţiunii stimulante beta-adrenergice a dopaminei şi adrenalinei, care rezultă prin metabolizarea periferică a dopei) — tratamentul se face cu propranolol, procainamidă sau fenitoină. Administrarea îndelungată de l-dopa, în doze mari, provoacă la majoritatea bolnavilor (80%) mişcări involuntare, uneori foarte neplăcute, dar reversibile la reducerea dozei. Alte efecte nedorite, de ordin psihic, constau în nervozitate, agitaţie, insomnie, care de obicei se atenuează cu timpul. Uneori (la circa 15% din cei sub tratament cronic cu doze mari), survin tulburări psihice grave: confuzie, delir acut, halucinaţii, fenomene depresive sau hipomaniacale, care impun scăderea dozei sau oprirea medicaţiei.

Levodopa este contraindicată la psihotici, în glaucomul acut congestiv şi la femeile care alăptează; sarcina reprezintă o contraindicaţie relativă. Trebuie folosită cu multă grijă în bolile cardiovasculare grave, în aritmiile cardiace, la cei cu infarct de miocard în antecedente, în bolile pulmonare severe şi în astmul bronşic, la ulceroşi, la renali şi hepatici, la diabetici, la bolnavii cu tendinţă depresivă, în glaucomul cronic simplu, la bolnavii cu melanom sau alte leziuni pigmentare (le favorizează dezvoltarea).

Levodopa se absoarbe repede din intestin, prin intervenţia unui mecanism transportor specific. Este în majoritate metabolizată periferic sub influenţa dopa-decarboxilazei, formînd dopamină. Aceasta nu poate trece prin bariera hematoencefalică, fiind la rîndul ei metabolizată în periferie, cu formarea de mici cantităţi de adrenalină şi noradrenalină; principalii produşi de degradare sînt acidul 3,4-dihidrofenilacetic (DOPAC)

Scanned with OKEN Scanner

și analogul său 3-metoxi (acidul homovanilic, HVA), care se elimină prin urină (metaboliții pot colora urina alcalină în roșu brun și dau reacție fals-pozitivă pentru corpii cetonici). Numai 1—2% din doza de levodopa administrată scapă procesului de biotransformare periferică, pătrunzînd în creier, unde formează dopamină responsabilă de efectul antiparkinsonian.

Carbidopa și *benserazida* sînt compuși hidrazinici care acționează ca *analogi metabolici ai dopa*, inhibîndu-i, prin competiție, decarboxilarea în periferie, dar nu în creier (nu trec prin bariera hematoencefalică). Asociate cu levodopa, *cresc disponibilitatea* acesteia pentru sistemul nervos central, permițînd reducerea dozei zilnice cu 75—80%. Acești inhibitori ai dopa-decarboxilazei diminuează frecvența unor efecte nedorite — greața, vomа, aritmiile, dar pot crește frecvența tulburărilor neurologice și psihice, provocate de dopa prin acțiune centrală.

Piridoxina, care este cofactor pentru procesul de decarboxilare, favorizează metabolizarea dopei în periferie, diminuîndu-i considerabil efectul antiparkinsonian — asocierea cu piridoxină, chiar în dozele mici din preparatele polivitaminice, este contraindicată. Anticolinergicele pot acționa aditiv cu dopa, fiind uneori asociate acesteia în tratamentul parkinsonismului; la anumiți bolnavi însă eficacitatea dopei este diminuată — în acest caz anticolinergicele îi micșorează absorbția intestinală prin întîrzierea golirii stomacului, parte din medicament fiind metabolizat sub influența dopadecarboxilazei prezentă în mucoasa gastrică. Neuroleptícele (fenotiazine, butirofenone, reserpină) antagonizează efectul antiparkinsonian al dopa, interferînd cu acțiunile centrale ale dopaminei — asocierea este contraindicată. Administrarea de inhibitori de monoaminooxidază, în timpul tratamentului cu dopa, poate fi cauză de crize hipertensive grave, după cum simpatomimeticele cresc riscul aritmiilor cardiace prin favorizarea efectelor periferice de tip catecholaminic. Levodopa și antihipertensivele acționează sinergic asupra presiunii arteriale, de aceea, în cazul folosirii concomitente, doza de antihipertensive trebuie redusă.

Levodopa se administrează oral, începînd cu 500 mg — 1 g/zi (în 2 sau mai multe prize, la mese) și crescînd cu 100—750 mg la fiecare 2—7 zile, pînă la 2,5—3 g sau mai mult; doza eficace obișnuită este de 3—6 g/zi (mai puțin la bătrîni, sau cînd riscul reacțiilor adverse este mare). Se recomandă a nu depăși 8 g/zi. În cazul preparatelor care asociază dopa cu carbidopa — **sinemet**, sau cu benserazidă — **madopar**, tratamentul se începe cu 600 mg levodopa, ajungînd la cel mult 2 g/zi.

Amantadina (*amantadine hydrochlorid, symmetrel, viregyt*), un chimioterapic antivirotic, este eficace în parkinsonismul de diferite tipuri, deși mai puțin decît levodopa. Efectul se instalează relativ

Scanned with OKEN Scanner

repede — începe după 2 zile și este optimal după circa 2 săptămîni de tratament. Cu timpul se instalează un grad de toleranță. Beneficiul terapeutic este datorat probabil favorizării eliberării de dopamină din terminațiile dopaminergice din creier.

Este în general mai bine suportată decît levodopa, reacțiile adverse fiind mai puțin frecvente. S-au semnalat: stare de excitație, ameteli, ataxie, confuzie, chiar fenomene psihotice, greață, constipație, retenție de urină, livedo reticularis și edeme periferice, insuficiență cardiacă, hipotensiune ortostatică. Amantadina trebuie folosită cu grijă la epileptici (poate agrava boala) și la cardiaci. Sarcina este o contraindicație relativă; trebuie evitată în cursul alăptării.

În parkinsonism se administrează oral 100 mg de 2 ori/zi, putînd crește la nevoie la 300 mg, chiar 400 mg/zi (fracționat). În caz de insuficiență renală se recomandă doze mai mici (există tendință la acumulare). Se poate asocia cu levodopa (mai ales la bolnavii care nu suportă doze mari din aceasta). De asemenea poate fi asociată antiparkinsonienelor anticolinergice — în acest caz dozele de amantadină trebuie să fie mici, deoarece există riscul potențării efectelor nedorite atropinice.

37.2.2. ANTIPARKINSONIENELE ANTICOLINERGICE

O serie de substanțe cu proprietăți anticolinergice periferice și centrale au o *eficacitate limitată în diferitele tipuri de parkinsonism*, inclusiv cel de natură medicamentoasă (provocat de fenotiazine și alte neuroleptice). Ele sînt utile mai ales în formele ușoare, atenuînd akinezia, rigiditatea, tremorul, diminuînd sialoreea și hiperhidroza, ameliorînd dispoziția depresivă a bolnavilor. Se pot asocia cu levodopa și sînt de ales atunci cînd aceasta este ineficace sau nu este suportată. Beneficiul terapeutic se datorește diminuării influențelor colinergice excitatorii asupra ganglionilor bazali.

Tratamentul se începe cu doze mici, care se cresc treptat pînă la obținerea efectului maxim fără fenomene nedorite; în continuare se încearcă eventual asocierea unui al doilea medicament din această grupă, care se administrează în aceleași condiții. Uneori este necesară înlocuirea medicației, datorită dezvoltării toleranței. Modificările de tratament nu trebuie să fie bruște, deoarece pot intensifica simptomele bolii.

Principalele *efecte nedorite* ale antiparkinsonienelor antiacetilcolinice sînt *de tip atropinic* — tulburarea vederii, uscăciunea gurii, constipație, retenție de urină; la bătrîni pot apărea stări confuzive. Substanțele din această grupă sînt contraindicate, sau trebuie utilizate cu grijă, în glaucom și la prostatici.

Scanned with OKEN Scanner

Atropina și scopolamina, folosite în trecut, au fost înlocuite actualmente prin compuși cu efecte centrale mai elective.

Trihexifenidilul (*trihexyphenidyl hydrochlorid, artan, romparkin*+) este un anticolinergic cu acțiune predominant centrală, utilizat ca antiparkinsonian. Este moderat eficace față de akinezie, rigiditate și tremor, reduce salivația. Dozele terapeutice mari provoacă efecte nedorite de tip atropinic. Se administrează oral, începînd cu 1 mg/zi și crescînd treptat cu cîte 1 mg, pînă la 6—15 mg/zi (în 3—4 prize, la mese).

Clorfenoxamina+ (*chlorfenoxamine, sistral*) are proprietăți antiacetilcolinice centrale, antihistaminice și este sedativă. Administrată la parkinsonieni, poate atenua akinezia și rigiditatea, dar influențează puțin tremorul și hipersalivația (comparativ cu trihexifenidilul). Acțiunea sedativă poate fi favorabilă la unii bolnavi. Efectele nedorite, minore, constau în somnolență, ameteli, uscăciunea gurii, tulburări dispeptice. Este suportată de bătrîni mai bine decît trihexifenidilul. Ca și acesta, trebuie folosită cu prudență în glaucom și în caz de adenom de prostată.

Profenamina (*profenamine hydrochlorid, ethopropazine, lysivane, parsidol*) este un derivat de fenotiazină cu proprietăți antiacetilcolinice, slab antihistaminice și sedative. Eficacitatea în parkinsonism este relativ slabă, dar atenuarea tremorului poate fi mai evidentă decît pentru alte anticolinergice. În afara efectelor nedorite de tip atropinic, poate provoca crampe musculare, somnolență, vertij, greață, vomă (mai ales cînd dozele sînt crescute prea repede).

37.3. MIORELAXANTELE CENTRALE

Grupa miorelaxantelor cuprinde o serie de medicamente folosite pentru a relaxa musculatura striată spastică. Efectul se datorește probabil *deprimării specifice a reflexelor polisinaptice*, care intervin în producerea și menținerea spasmelor musculare.

Studiile de farmacologie clinică au arătat că eficacitatea este slabă pentru dozele terapeutice administrate oral, mai evidentă cînd administrarea se face prin injecții. Majoritatea miorelaxantelor au efect sedativ sau tranchilizant, unele fiind analgezice.

Substanțele miorelaxante sînt utilizate pentru combaterea spasmelor musculare de cauză locală, consecutive iritației, inflamației sau traumatismului, ca și a spasmelor de origine reflexă segmentară, declanșate de unele stări patologice viscerale sau somatice. Relaxarea musculară, liniștirea bolnavului și calmarea durerii pot rupe cercul vicios care întreține uneori starea patologică. Eficacitatea terapeutică, limitată, este crescută prin asocierea cu analgezice-antiinflamatorii.

Scanned with OKEN Scanner

Clorzoxazona+ (*chlorzoxazone, paraflex*) are proprietăţi miorelaxante şi sedative, fiind folosită deseori în asociaţie cu aminofenazona, acidul acetilsalicilic sau paracetamolul. Efectele nedorite sînt de obicei minore şi rare: tulburări gastro-intestinale, somnolenţă sau excitaţie, erupţii cutanate alergice; s-au semnalat cîteva cazuri de sîngerări digestive, leziuni hepatice cu icter, reacţii anafilactice grave.

Clorzoxazona se administrează oral, 250—500 mg de 3—4 ori/zi, fiind indicată în spasmele musculare din lumbalgii, torticolis, entorse, luxaţii şi fracturi.

Orfenadrina (*orphenadrine hydrochlorid, norflex*) metocarbamolul (*methocarbamol, robaxin*) şi carisoprodolul (*carisoprodol, sanoma*) sînt alte miorelaxante centrale.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

APOSTOL-PRUSKAUER B., VOICULESCU V. — L-dopa în tratamentul sindromului parkinsonian, *Neurol. Psihiat. Neurochir.*, 1973, *18*, 6, 539; BARBEAU A. — Drugs affecting movement disorders, *A. Rev. Pharmac.*, 1974, *14*, 91; BIANCHINE J. R., SUNYAPRIDAKUL L. — Individualization of levodopa therapy, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, *58*, 5, 1071; BULANDRA R. — L-dopa în tratamentul bolii Parkinson, *Viaţa med.*, 1971, *18*, 9, 419; GUNN C. G., GOGERTY J., WOLFS S. — Clinical pharmacology of anticonvulsivant compounds, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1961, *2*, 733; FRIEDMAN A. H., EVERETT G. M. — Pharmacological aspects of parkinsonism, *Adv. Pharmacol.*, 1964, *3*, 83; LAURENCE D. R., WEBSTER R. A. — Pathologic physiology, pharmacology and therapeutics of tetanus, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1963, *4*, 36; MERCIER J. (red.) — Anticonvulsivant Drugs, vol. I şi II. International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, Sect. 19, Pergamon Press, Oxford 1973; SOURKES T. L. — Central actions of dopa and dopamine, *Rev. Can. Biol.*, 1972, 31, 153; * * * — Symposium on levodopa in Parkinson's disease, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1971, *12*, 317; VOICULESCU V. — Tratamentul actual al sindromului parkinsonian, *Neurol. Psihiat. Neurochir.*, 1973, *18*, 6, 519.

38. CHIMIOTERAPICELE ANTICANCEROASE

Chimioterapicele anticanceroase sînt medicamente capabile să amelioreze starea clinică, să prelungească durata de supravieţuire şi uneori să producă vindecarea bolnavilor cu afecţiuni canceroase.

Scanned with OKEN Scanner

Anticanceroasele au acţiune *citotoxică*, responsabilă de distrugerea celulelor patologice. Citotoxicitatea se datoreşte alterării moleculelor de ADN preformate (prin *agenţii alchilanţi* şi unele *antibiotice anticanceroase*), interferării sintezei acizilor nucleici şi a unor precursori (prin *antimetaboliţii anticanceroşi*), sau tulburării funcţiei proteinelor mi-

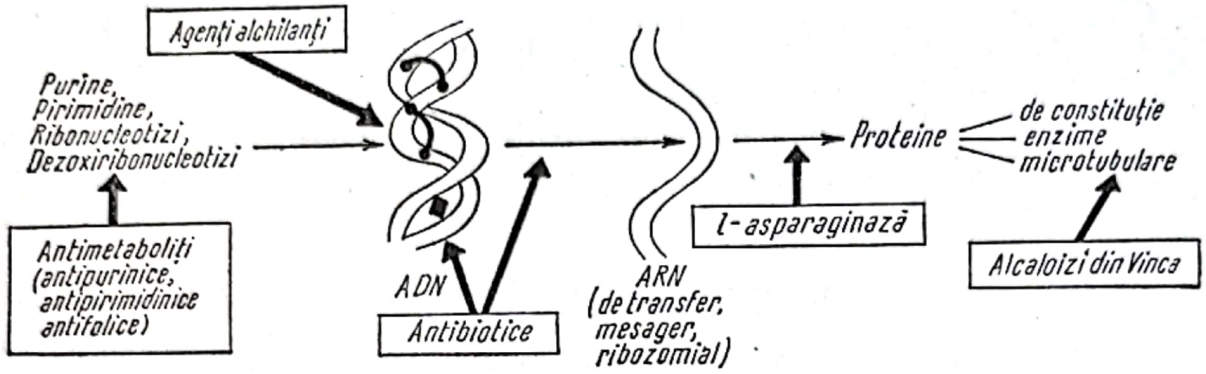


Fig. 76. Locul de acţiune a unor citotoxice anticanceroase la nivelul sintezei acizilor nucleici şi proteinelor (schematic)

crotubulare din structura aparatului mitotic (prin alcaloizii din Vinca, care acţionează ca *toxice ale fusului*).

Cele mai multe citotoxice sînt active numai faţă de celulele care se divid — acţiunea, care se exercită asupra uneia sau mai multor faze ale ciclului celular, fiind *„dependentă de ciclu"*. Excepţie fac agenţii alchilanţi, care sînt toxici şi asupra celulelor în repaus, acţiunea fiind *„independentă de ciclu"*; totuşi, şi în acest caz celulele în repaus sînt mai puţin sensibile, capacitatea de reparare a leziunilor biochimice produse la nivelul ADN fiind mai mare decît pentru celulele în proliferare.

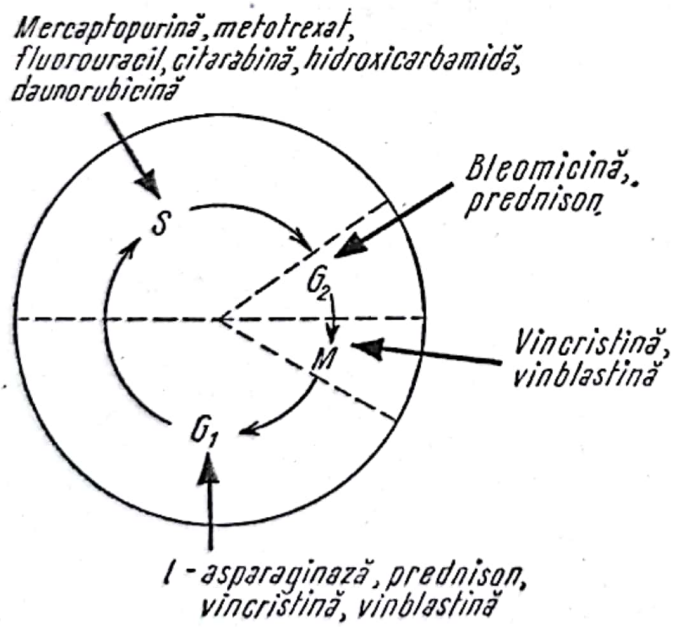


Fig. 77. Fazele ciclului celular şi intervenţia citotoxicelor „dependente de ciclu".

Anticanceroasele omoară celulele după o cinetică de ordinul I, proporţia elementelor distruse fiind constantă (independent de numărul total de celule). Beneficiul terapeutic depinde de numărul celulelor omorîte, o vindecare fiind teoretic posibilă numai dacă acestea sînt distruse în totalitate.

Scanned with OKEN Scanner

Se apreciază că populaţia celulară într-o tumoră evidentă clinic este de 10^9—10^{12}, 1 cm^3 cuprinzînd 10^9 elemente. În leucemia acută gravă, de exemplu, pot exista 10^{12} sau 1 kg celule canceroase; un medicament care le distruge în proporţie de 99,99% provoacă remisiune clinică completă, dar cele 10^8 (100 mg) celule rămase pot provoca recăderea. De aceea, remisiunea trebuie considerată numai ca un fenomen clinic şi nu ca unul de biologie celulară, restul de celule maligne impunînd prelungirea chimioterapiei.

Administrarea chimioterapicelor în leucemiile acute, boala Hodgkin şi alte limfoame, se face în 3 etape: *inducerea remisiunii* printr-un tratament intensiv, care urmăreşte omorîrea unui număr cît mai mare de celule canceroase, *consolidarea* sau *intensificarea* remisiunii, cu diminuarea în continuare a numărului de celule patologice şi *întreţinerea* sau *menţinerea* remisiunii (în timp, boala poate progresa sau se vindecă). Chimioterapicele pot fi folosite diferenţiat, pentru inducerea remisiunii şi tratamentul recăderilor, sau pentru menţinerea remisiunii.

Tumorile canceroase cuprind două categorii de celule care prezintă interes din punct de vedere terapeutic: celule proliferante, constituind partea activă a tumorii, situate în apropierea vaselor nutritive, şi celule neproliferante, care constituie masa tumorală şi a căror proporţie creşte pe măsura depărtării de vase. Celulele proliferante sînt sensibile la citotoxice, iar cele neproliferante sînt general rezistente, fiind numai parţial afectate de citotoxicele cu acţiune independentă de ciclu. Cancerele bogate în celule proliferante reacţionează de regulă bine la chimioterapice. Aceasta explică eficacitatea faţă de tumorile de origine embrionară, ca şi faţă de tumorile mici. Tumorile de dimensiuni mari, care conţin multe celule neproliferante, sînt greu sau deloc influenţate; de asemenea unele tumori solide — de exemplu cancerele de colon sau plămîn — sărace în celule proliferante, sînt în mare parte rezistente.

Timpul de generare a celulelor maligne este scurt; ritmul de proliferare este constant şi specific pentru diferitele tipuri de tumori. Diviziunea populaţiei celulare nu se face sincron. Administrarea unui toxic mitotic de felul vincristinei, care blochează temporar diviziunea în metafază, realizează sincronizarea ciclurilor de proliferare. Folosirea în continuare a altor chimioterapice, care acţionează toate în una sau mai multe faze ale ciclului, permite distrugerea unei proporţii crescute de celule, surprinse în aceeaşi fază. *Sincronizarea* şi *polichimioterapia secvenţializată* (ţinînd seama de punctul de atac al chimioterapicului şi de cinetica proliferării) au permis creşterea considerabilă a eficacităţii medicaţiei anticanceroase.

Gradul de diferenţiere a celulelor maligne este alt factor care influenţează efectul citotoxic. Tumorile înalt diferenţiate au un prognostic re-

Scanned with OKEN Scanner

lativ bun, putînd fi abordate printr-o medicaţie mai selectivă. Tumorile nediferenţiate impun un tratament intensiv cu chimioterapice neselective, avînd un prognostic puţin favorabil.

Medicaţia anticanceroasă se foloseşte deseori în asociaţie cu tratamentul chirurgical şi cu radioterapia. Pentru cancerele mici, neinfiltrate, tratamentul chirurgical, cu eliminarea formaţiunii tumorale, este esenţial. Cînd tumoarea se dezvoltă există un risc mare de însămînţare prin micrometastaze, fapt pentru care atît intervenţiile chirurgicale cît şi radioterapia trebuie obligatoriu completate prin chimioterapie, singura eficace faţă de metastaze. În cazul cancerelor avansate, tratamentul chirurgical şi/sau iradierea au drept scop micşorarea încărcăturii tumorale, asocierea chimioterapiei fiind de multe ori utilă, mai ales că micşorarea masei de celule maligne uşurează efectul citotoxic. Chimioterapicele trebuie însă folosite cu prudenţă sau evitate în formele grave, atunci cînd celulele canceroase nu sînt sensibile (datorită, de exemplu, caracterului neproliferant), sau cînd mecanismele imunitare nu sînt corespunzătoare.

Rezistenţa celulelor tumorale este un factor limitant important al eficacităţii medicaţiei anticanceroase. În afara rezistenţei legată de caracterul neproliferant al unei părţi din celulele tumorale, este posibilă dezvoltarea rezistenţei prin mutaţii care determină modificări ale biochimismului sau ale permeabilităţii membranelor celulelor maligne. Totuşi, se apreciază că recăderile se datoresc, de cele mai multe ori, nu rezistenţei, ci tratamentului chimioterapic insuficient sau necorespunzător, care permite persistenţa unui număr mare de celule canceroase, ce nu pot fi înlăturate prin forţele de apărare proprii organismului.

Chimioterapia corectă realizează, cu substanţele astăzi la dispoziţie, rezultate bune la circa 33% dintre bolnavii cu cancer, aproximativ 7% putînd fi considerate vindecări. Eficacitatea este superioară în leucemii şi în tumorile copilului, dar şi rezultatele obţinute la adulţi sînt progresiv mai bune.

Ţesuturile normale care proliferează repede sînt afectate toxic de către majoritatea chimioterapicelor anticanceroase. Aceasta explică *toxicitatea,* uneori considerabilă, pentru măduva hematopoietică, foliculii piloşi şi epiteliul intestinal. Pericolul accidentelor este mare mai ales în etapa de inducţie a remisiunii, cînd se folosesc doze mari de medicament. Indicele terapeutic cel mai mic îl au agenţii alchilanţi, cu acţiune independentă de ciclu, care provoacă de regulă deprimarea hematopoiezei; aceste substanţe pot afecta şi anumite ţesuturi care nu sînt caracterizate prin proliferare rapidă. Gradul de toxicitate depinde şi de starea bolnavului — de exemplu, riscul este mare la bolnavii leucemici cu pancitopenie şi o măduvă infiltrată, insuficientă funcţional.

Scanned with OKEN Scanner

Polichimioterapia, care permite folosirea de doze mai mici din fiecare medicament în parte, micşorează riscul reacţiilor adverse.

În anumite situaţii pot fi utilizate metode speciale, care urmăresc realizarea electivă de concentraţii mari de substanţă activă în anumite regiuni afectate de cancer, evitînd în oarecare măsură reacţiile toxice sistemice. Astfel se pot injecta medicamente anticanceroase intraarterial, pentru tratamentul unor tumori localizate la nivelul capului, gîtului, creierului, extremităţilor, ficatului, rectului, cervixului, vezicii urinare. Uneori se fac perfuzii ale unor teritorii izolate circulator. O altă modalitate de acţionare directă constă în injectarea chimioterapicelor intracavitar (în pleură, peritoneu sau pericard), pentru controlul revărsatelor maligne, sau intrarahidian, atunci cînd neoplazia se dezvoltă în LCR sau cuprinde meningele.

În afara efectului citotoxic, chimioterapicele anticanceroase pot avea *efecte mutagene* şi *teratogene*, ca urmare a modificării structurii şi compoziţiei ADN. În anumite condiţii ele pot avea şi *efect cancerigen.*

Citotoxicitatea este răspunzătoare de *proprietăţile imunodepresive* sau *imunosupresive.* O serie de antimetaboliţi anticancerogi sînt capabili să deprime răspunsul imun, acţionînd prin împiedicarea proliferării şi prin distrugerea limfocitelor care au primit informaţia antigenică de la macrofage. În plus, este inhibată (relativ slab) sinteza anticorpilor de către plasmocite, ca urmare a interferării sintezei de ARN mesager. Efectul este evident dacă administrarea se face în perioada care urmează introducerii antigenului. Agenţii alchilanţi au de asemenea proprietăţi imunodepresive, acţionînd mai ales asupra limfocitelor în proliferare, dar şi asupra celor în repaus.

Imunodepresia prin citostatice este utilă pentru menţinerea homografelor renale şi altor transplante de ţesuturi, ca şi în cazuri selecţionate de boli autoimune (lupus eritematos diseminat, purpură trombocitopenică şi anemii hemolitice autoimune etc.). Ca aspecte nedorite (în afara toxicităţii cunoscute a citotoxicelor), deprimarea răspunsului imun favorizează apariţia şi dezvoltarea infecţiilor, ceea ce face necesară multă prudenţă şi asocierea de chimioterapice sau antibiotice antimicrobiene, după situaţie. În cadrul tratamentului bolii canceroase, inhibarea imunităţii celulare, care joacă un rol important în apărarea organismului gazdă faţă de tumoră, poate reprezenta un revers negativ al eficacităţii terapeutice. Relaţiile imunologice în această boală sînt însă complexe (de exemplu anticorpii blocanţi protejează celulele canceroase faţă de mecanismele de apărare ale organismului), consecinţele imunodepresiei fiind greu de prevăzut.

Scanned with OKEN Scanner

38.1. ANTIMETABOLIȚII ANTICANCEROȘI

Această grupă cuprinde o serie de *analogi metabolici*, care acționează ca antimetaboliți, *interferînd sinteza acizilor nucleici*. Unii antimetaboliți intră în competiție cu precursori fiziologici ai acizilor nucleici pentru sistemele enzimatice ale etapei metabolice corespunzătoare, inhibîndu-le activitatea. Consecutiv este împiedicată utilizarea precursorilor pentru sinteza acizilor nucleici, care este blocată. Alți antimetaboliți sînt încorporați, în locul precursorilor fiziologici, în acizii nucleici, cărora le modifică structura și funcționalitatea. Interferarea sintezei ADN are consecințe citotoxice asupra celulelor în proliferare activă. Sînt utilizați ca anticancerogi o serie de *analogi purinici*, *analogi pirimidinici* și *analogi folici*.

a) **Mercaptopurina** (*mercaptopurin, purinethol, 6-MP*) este un analog purinic *eficace în leucemia acută a copiilor*, unde provoacă remisiune hematologică completă în peste 40% din cazuri (procentul este ceva mai mic la adulți). Actualmente este folosită mai puțin pentru inducerea remisiunii, cît pentru menținerea acesteia (în cadrul a diferite asociații chimioterapice). Poate fi utilă și ca imunodepresiv.

În organism mercaptopurina se transformă în ribonucleotidul corespunzător — acidul tioinozinic — sub influența hipoxantin-guanin fosforibozil transferazei (HGPRT). Acidul tioinozinic (care este un metabolit fraudulos) inhibă cîteva enzime ale metabolismului purinic, împiedicînd un număr de reacții metabolice vitale. Mici cantități de mercaptopurină se încorporează în acizii nucleici — ADN-ul fraudulos care rezultă este probabil important pentru citotoxicitate.

Principala limitare a eficacității este datorită dezvoltării rezistenței celulelor tumorale la acțiunea citotoxică a mercaptopurinei. Rezistența a fost atribuită deficitului de HGPRT (sau împiedicării contactului cu enzima), ca și creșterii activității unei fosfataze alcaline (care contribuie la degradarea nucleotidelor tiopurinice). Polichimioterapia micșorează riscul rezistenței.

Efectele mielotoxice ale mercaptopurinei se traduc prin leucopenie, trombocitopenie, anemie, care pot apărea după una sau mai multe săptămîni de tratament și sînt de obicei repede reversibile la oprirea medicației. Ocazional survin greață, vomă, stomatită ulceroasă, icter (colestatic și citolitic). Hiperuricemia, legată de efectul terapeutic, poate face necesară administrarea de alopurinol; în acest caz doza de mercaptopurină trebuie redusă la 1/3—1/4 (alopurinolul împiedică inactivarea, crescînd toxicitatea mercaptopurinei). Mercaptopurina este mutagenă și potențial teratogenă.

Absorbția intestinală este rapidă. După injectarea intravenoasă timpul de înjumătățire plasmatică este de 1 1/2 ore. În ficat, mercaptopurina suferă diferite procese metabolice, rezultînd derivați oxidați și

Scanned with OKEN Scanner

metilaţi; printre altele este transformată în acid tiouric (inactiv) sub influenţa xantinoxidazei (enzimă care poate fi inhibată de alopurinol). Se elimină urinar, ca atare şi sub formă de metaboliţi.

Mercaptopurina se administrează obişnuit pe cale orală, doza uzuală fiind de 2,5 mg/kg şi zi (într-o singură priză), scăzînd sau crescînd în funcţie de rezultatele terapeutice şi reacţiile toxice. Se poate injecta şi intravenos.

Azatioprina (*azathioprine, imuran*), derivatul imidazolic al mercaptopurinei, eliberează lent mercaptopurină în organism. Este folosit ca *imunosupresiv*, fiind eficace mai ales cînd se administrează în perioada de inducere a răspunsului imunologic. Uşurează supravieţuirea şi funcţia transplantelor de organe. Sub azatioprină circa 80% din homotransplantele renale s-au dovedit funcţionale după 3 luni şi 55% după 2 ani de la intervenţie. Rezultatele bune au fost semnalate şi la unii bolnavi cu boli autoimune: lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă severă, purpură trombocitopenică idiopatică, anemie hemolitică dobîndită, hepatită cronică activă, unele boli dermatologice severe. Se apreciază că citotoxicul trebuie rezervat cazurilor refractare la cortizoni, sau care necesită doze mari de cortizoni, greu suportate.

Ca reacţii adverse, pot apărea fenomene mielotoxice, manifeste obişnuit în primele 2 săptămîni: relativ frecvent leucopenie, mai rar trombocitopenie, anemie şi pancitopenie (controlul hemogramei este obligatoriu, la început săptămînal, apoi lunar). Există un risc important de complicaţii infecţioase, uneori grave. Ficatul poate fi afectat (hepatita toxică şi colestaza impun oprirea tratamentului). S-au semnalat cîteva cazuri de afecţiuni canceroase apărute sub tratament — este posibil ca imunodepresia să permită, în anumite situaţii, dezvoltarea neoplaziei.

Administrarea se face pe cale orală, doza uzuală fiind de 2—2,5 mg/kg şi zi (timp îndelungat); în hepatita cronică activă se recomandă doze mai mici (1—2 mg/kg şi zi).

Tioguanina (*thioguanine*) este un antimetabolit purinic care se foloseşte în tratamentul leucemiei acute, fiind de preferat în tipul granulocitar (se asociază cu citarabina). Dintre reacţiile adverse sînt mai frecvente leucopenia şi trombocitopenia, tulburările funcţionale hepatice şi renale.

b) **Fluorouracilul** (5-FU) este un *antimetabolit pirimidinic* util ca medicaţie paliativă în unele *tumori solide*: cancer de sîn, cancere gastrointestinale, cancer de ovar, cervix, vezică urinară, cancer de pancreas, cancere ale regiunii orofaringiene. Eficacitatea este limitată, dar la unii bolnavi se obţin remisiuni de durată (uneori peste 5 ani). Poate fi folosit şi local, în tratamentul keratozelor precanceroase şi al cancerelor superficiale cu celule bazale.

Fluorouracilul se transformă într-un nucleotid fraudulos (fluorodezoxiuridin-monofosfatul). Aceasta inhibă timidilat sintetaza, împiedi-

Scanned with OKEN Scanner

cînd sinteza acidului timidilic şi consecutiv pe aceea de ADN, ceea ce explică citotoxicitatea.

Indicele terapeutic este mic, necesitînd supravegherea atentă a tratamentului. Primele semne de toxicitate sînt greaţa şi voma, stomatita, ulceraţiile digestive, uneori cu diaree sanguinolentă. Leucopenia şi trombocitopenia apar în primele zile sau săptămîni de tratament (de obicei sînt maxime după 9—14 zile), dar sînt rareori grave dacă medicaţia a fost întreruptă la apariţia simptomelor toxice iniţiale. Alopecia, uşoară şi reversibilă, se întîlneşte la 5—20% din bolnavi. Tulburările neurologice (ataxie cerebeloasă) sînt rare.

Fluorouracilul se absoarbe incomplet şi inegal din intestin. Timpul de înjumătăţire plasmatică, după injectarea intravenoasă, este de 10—20 minute. Trece bine în LCR şi este inactivat mai ales în ficat (insuficienţa hepatică creşte toxicitatea). Se elimină urinar şi pe cale respiratorie (ca CO_2).

Fluorouracilul se injectează intravenos; una din schemele de tratament recomandă doza de 10—15 mg/kg sau 600 mg/m^2, injectată repede intravenos, o dată pe săptămînă. Se poate introduce şi în perfuzii intraarteriale (pentru tumori localizate la nivelul ficatului, capului sau gîtului), 0,1—0,6 mg/kg şi zi, continuu, pînă la apariţia fenomenelor toxice locale. În dermatologie se folosesc aplicaţii locale (creme sau soluţii 1—5%).

Floxuridina (*floxuridine, fluorodeoxyuridine, FUDR*), dezoxiribonucleozidul fluorouracilului, acţionează, ca şi acesta, împiedicînd sinteza acidului timidilic şi a ADN. Are proprietăţi asemănătoare fluorouracilului.

Citarabina (*cytarabinum, cytosine arabinoside, ARA-C, cytosar*) este un nucleozid sintetic, antimetabolit al pirimidinei. Are valoare terapeutică în *leucemiile acute*, mai ales în leucemia granulocitară la adulţi, unde frecvenţa remisiunilor este de circa 30%. Este avantajoasă pentru inducerea remisiunii, mai puţin pentru întreţinere. Se apreciază că eficacitatea este legată atît de citotoxicitatea directă cît şi de acţiunea imunodepresivă (suprimarea corpilor blocanţi permite intervenţia mecanismelor de apărare, reprezentate de imunitatea celulară).

Efectul citotoxic se datoreşte transformării citarabinei în monofosfat nucleotidul corespunzător; se presupune că acesta blochează sinteza ADN şi ARN prin inhibarea polimerazelor acizilor nucleici. În plus este posibil să intervină şi încorporarea nucleotizilor citarabinei în ADN şi ARN.

Celulele pot fi sau pot deveni rezistente la acţiunea citotoxică. Rezistenţa este atribuită deficitului de dezoxicitidinkinază (enzimă responsabilă de formarea nucleotidului toxic) sau creşterii activităţii citidin dezaminazei (care inactivează citarabina).

Scanned with OKEN Scanner

Mielotoxicitatea citarabinei este mare — leucopenia, trombocitopenia şi anemia sînt frecvente (mai ales după 10 zile). Dozele mari injectate intravenos provoacă deseori greaţă şi vomă. Alte reacţii adverse posibile sînt ulceraţiile bucale, esofagita, diareea, durerile abdominale, durerile toracice, artralgiile, episoadele febrile, flebitele, nevritele, alopecia, efectele teratogene.

Absorbţia intestinală este necorespunzătoare. După injectarea unei doze unice intravenos, timpul de înjumătăţire plasmatică este mai mic de 9 minute. Citarabina se distribuie repede în ţesuturi şi este inactivată prin dezaminare în ficat şi în rinichi, eliminîndu-se prin urină, în majoritate sub formă inactivă.

Dozele recomandate pentru inducerea remisiunii, în leucemie, sînt de 2 mg/kg şi zi, în injecţie intravenoasă, sau 0,5—1 mg/kg şi zi (30 mg/m^2), în perfuzie intravenoasă lentă; timp de 10 zile; în caz de ineficacitate doza se dublează, continuînd pînă la obţinerea efectului terapeutic sau la apariţia fenomenelor toxice. În tumorile solide, sau pentru menţinerea remisiunii în leucemie, se injectează subcutanat sau intramuscular 30 mg/m^2, o dată pe săptămînă. În leucemia nervoasă se injectează intratecal cîte 30 mg/m^2, la fiecare 1—7 zile.

c) **Metotrexatul** (*methotrexate, amethopterine*) este un *analog al acidului folic.* Utilizarea este avantajoasă în *leucemia limfoblastică la copii,* unde este folosit mai ales pentru menţinerea remisiunilor (după inducerea acestora cu alte chimioterapice — de exemplu vincristină asociată cu prednison, eventual daunorubicină). Rezultate foarte bune se obţin în *coriocarcinom* şi alte tumori trofoblastice la femeie (proporţia remisiunilor este de 75—90%, iar durata de supravieţuire poate depăşi 15 ani). De asemenea pot fi realizate beneficii în cancerele de oro-farinx, cancerele bronşice, cancerele de sîn, cancerele testiculare şi sarcomul osteogenic. Indicaţii particulare sînt formele grave de psoriazis şi micozisul fungoid.

Metotrexatul este un citotoxic cu oarecare specificitate pentru faza S a ciclului celular; eficacitatea este mai mare în faza logaritmică a creşterii. Acţiunea se datoreşte inhibării, practic ireversibilă, a folat reductazelor (pe baza analogiei structurale cu acidul folic), cu inhibarea consecutivă a formării derivaţilor de acid folic biologic activi. Corespunzător, sînt interferate o serie de căi metabolice dependente de coenzimele acidului folic, importantă pentru citotoxicitate fiind mai ales împiedicarea formării acidului timidilic necesar sintezei ADN.

Ca şi pentru alte citotoxice, celulele pot fi rezistente sau pot dezvolta rezistenţă, motiv major de limitare a utilităţii terapeutice. Rezistenţa este legată de prezenţa unor mutanţi cu o disponibilitate crescută de folat reductaze, sau care nu permit pătrunderea intracelulară a antimetabolitului.

Scanned with OKEN Scanner

Metotrexatul provoacă deseori leucopenie, care atunci cînd este brutală impune oprirea tratamentului, pentru a evita aplazia medulară; uneori survine trombocitopenie, cu sîngerări (greu de tratat, mai ales cînd este asociată infecţia). Ulceraţiile bucale sînt frecvente, mai rare sînt alopecia, dermatitele, infiltratele pulmonare, leziunile hepatice (care pot duce la fibroză dacă tratamentul este prelungit). Embriotoxicitatea şi teratogenitatea sînt marcate.

Dozele terapeutice obişnuite se absorb bine şi relativ repede din intestin. În sînge, metotrexatul se leagă în proporţie de 50% de proteine — sulfamidele şi salicilaţii îl pot deplasa, crescînd riscul reacţiilor toxice. Timpul de înjumătăţire plasmatică este de circa 2 ore. Se elimină repede prin urină (90% în 24 ore), în majoritate ca atare, ceea ce explică toxicitatea mai mare la bolnavii cu insuficienţă renală. Trece greu în LCR, unde realizează concentraţii care nu depăşesc 10% din cea sanguină.

Metotrexatul se poate administra oral sau parenteral. În tumorile solide şi pentru menţinerea remisiunii, la leucemici, se recomandă 15—30 mg/m^2 de 2 ori pe săptămînă. În leucemia nervoasă se injectează intrarahidian 3—12 mg/m^2, la intervale de 1—7 zile, asociind *leucovorină* (formă activă a acidului folic) intramuscular, pentru a micşora toxicitatea sistemică. În neoplasmele localizate, inoperabile, sau care nu beneficiază de radioterapie, metotrexatul poate fi perfuzat intraarterial, sub protecţie sistemică cu leucovorină.

d) **Hidroxicarbamida** (*hydroxicarbamidum, hydroxyuree*) este un citotoxic care nu se clasifică obişnuit printre antimetaboliţi (deoarece nu este un analog metabolic), dar care acţionează asemănător acestora. Omoară celulele care sintetizează ADN, avînd specificitate pentru faza S. Acţiunea principală constă în inhibarea ribonucleozid difosfat reductazei, cu împiedicarea consecutivă a transformării ribonucleotizilor în dezoxiribonucleotizi, respectiv a sintezei ADN.

Hidroxicarbamida este utilă mai ales în leucemia mielocitară cronică, fiind de ales în cazurile rezistente la busulfan. Toxicitatea medulară se manifestă prin leucopenie, trombocitopenie, anemie megaloblastică (de obicei repede reversibilă la oprirea medicaţiei). Se administrează oral, 20—30 mg/kg şi zi.

38.2. ENZIMELE ANTICANCEROASE

L-asparaginaza (*l-asparaginase*), enzimă care desface l-asparagina în acid l-aspartic şi amoniac, are *acţiune toxică electivă* faţă de anumite *celule tumorale, dependente de aportul exogen de l-asparagină* (celule lipsite de asparagin sintetază).

Scanned with OKEN Scanner

Este eficace în leucemiile acute, mai ales în *leucemia limfoblastică*, unde provoacă deseori remisiune completă, deşi de scurtă durată, sau menţine remisiunea indusă de vincristină sau prednison.

Celulele maligne care nu pot sintetiza asparagina (aminoacid esenţial), supuse acţiunii l-asparaginazei, nu mai pot sintetiza proteinele şi mor. Sinteza proteinelor este tulburată şi la nivelul anumitor ţesuturi normale, fenomen responsabil de unele reacţii adverse. Rezistenţa la asparaginază se dezvoltă repede, fiind datorită apariţiei sau selecţionării de celule mutante, care posedă asparagin sintetază.

L-asparaginaza provoacă rareori deprimare medulară, nu este toxică pentru mucoasa digestivă şi nu afectează foliculii piloşi. Frecvent se întîlneşte azotemia (la circa 50% din bolnavi) şi tulburările hepatice (35%), manifestate prin creşterea valorilor SGOT şi fosfatazei alcalinei, scăderea albuminei, fibrinogenului şi colesterolului în plasmă, infiltrarea grasă a ficatului, de regulă reversibilă. Deseori survin greaţă şi vomă, care pot fi severe. Alte reacţii adverse, ocazionale, sînt tulburările de coagulare (prin deficit de sinteză a unor factori ai coagulării), pancreatita acută, hiperglicemia, tulburările psihice (somnolenţă, depresie, delir, halucinaţii). Fenomenele alergice (semnalate la 5—20% din bolnavi) apar mai ales în a 2-a săptămînă de tratament şi se manifestă prin urticarie, dispnee, boala serului, chiar şoc anafilactic. Se poate încerca desensibilizarea cu doze mici, progresiv crescînde, precedată de injectarea de hidrocortizon şi un antihistaminic.

L-asparaginaza se administrează în perfuzie intravenoasă, 1000 u.i./kg şi zi, timp de 10 zile.

38.3. AGENŢII ALCHILANŢI

Agenţii alchilanţi sînt compuşi care cuprind grupări reactive alchil, capabile să se lege covalent de diferiţi constituenţi ai celulelor, inclusiv acizii nucleici şi proteinele. Într-o primă etapă a reacţiei, unii compuşi din această grupă se transformă în *ioni carboniu*, care se leagă de centrii nucleofili (cuprinzînd oxigen, azot sau sulf) din componenţa moleculelor reactive ale substanţei vii. Aceşti compuşi acţionează de obicei puţin selectiv, alchilînd repede moleculele disponibile. Un alt tip de reacţie constă în formarea de *complexe de tranziţie* ale agentului alchilant cu centrii nucleofili; în continuare complexele disociază, lăsînd biomoleculele alchilate. În acest caz acţiunea poate avea oarecare selectivitate, interesînd preferenţial anumite structuri biochimice. În afara grupărilor alchil, care sînt determinante pentru citotoxicitate, molecula de medicament care le poartă este uneori importantă pentru tropismul tisular, respectiv pentru specificitatea de acţiune.

Scanned with OKEN Scanner

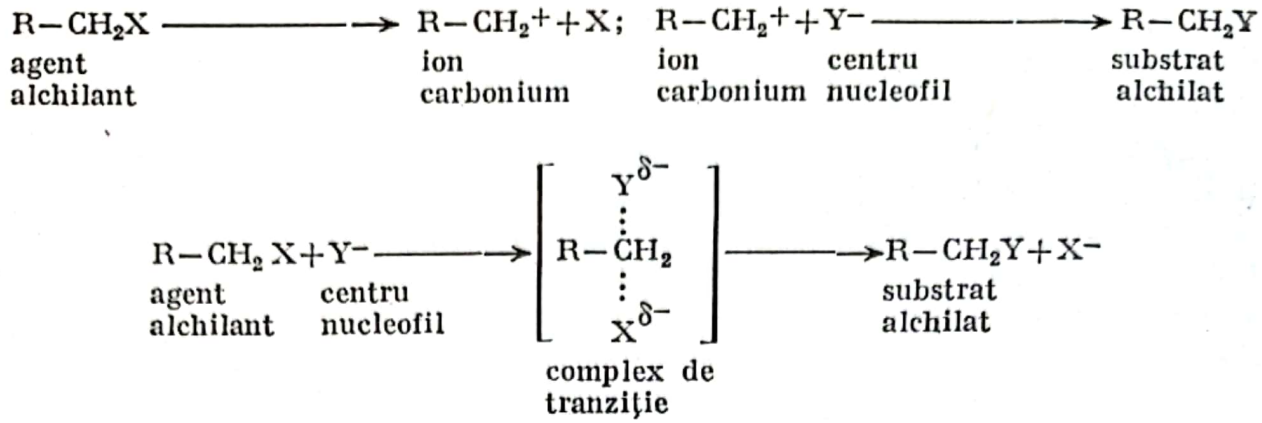


Fig. 78. Activarea agenților alchilanți și procesul de alchilare.

Agenții alchilanți anticanceroși posedă cel puțin 2 grupări alchil — sînt bi- sau polifuncționali. Ei acționează predominant asupra ADN, reacția principală constînd în alchilarea guaninei la N7. Prin *legarea grupărilor alchil de ADN* se formează punți intercatenare și intracatenare, reacție responsabilă în cea mai mare parte de *citotoxicitate*, respectiv de *efectul anticanceros*. Alte consecințe biochimice, posibile, ale alchilării sînt depurinarea, chiar ruperea catenei de ADN, și modificarea cuplării bazelor (respectiv transcripția incorectă a genomului). Aceste fenomene pot fi cauză de *efecte mutagene*.

Agenții alchilanți polifuncționali sînt toxici mai ales pentru celulele în proliferare. Celulele în repaus, deși afectate, sînt mai rezistente, deoarece au la dispoziție timpul necesar pentru înlăturarea materialului alchilat din lanțul ADN și înlocuirea cu un fragment de catenă normal, nou sintetizat.

Principalii agenți alchilanți sînt *derivați de cloretilamină* (sau *azotiperite*), *etilenimine*, *sulfonoxizi* și derivați *nitrozoureici*.

a) **Clormetina** (*chlormethine, azotoyperit, caryolysine, embichin, mechlorethamine hydrochloride, mustargen, mustine*) este o *cloretilamină* foarte instabilă în soluție apoasă (soluția trebuie preparată extemporaneu). Injectată intravenos își exercită deplin acțiunea alchilantă în cîteva minute. Principala indicație terapeutică este *boala Hodgkin*. Administrată în asociație cu vincristină (oncovin), procarbazină și prednison (așa-numita cură MOPP), provoacă remisiuni complete la 80% dintre bolnavi, alți 10% prezentînd remisiuni parțiale; proporția de supraviețuire după 5 ani este de 75%. Acest tip de tratament, care se face în cure separate prin pauze, permite sumarea efectului anticanceros, lasă răgaz țesuturilor normale pentru refacere și micșorează posibilitatea dezvoltării rezistenței. Eficacitatea în alte limfoame este mai puțin constantă.

Ca reacţii adverse, injectarea intravenoasă este urmată frecvent de greaţă şi vomă (care survin la 1/2 oră) — pentru profilaxie se recomandă administrarea a 1—2 comprimate de ciclobarbital sau amobarbital (dormital) şi 2—4 drajeuri (10—20 mg) proclorperazină (emetiral), odată cu agentul alchilant. Principala limitare terapeutică este da-

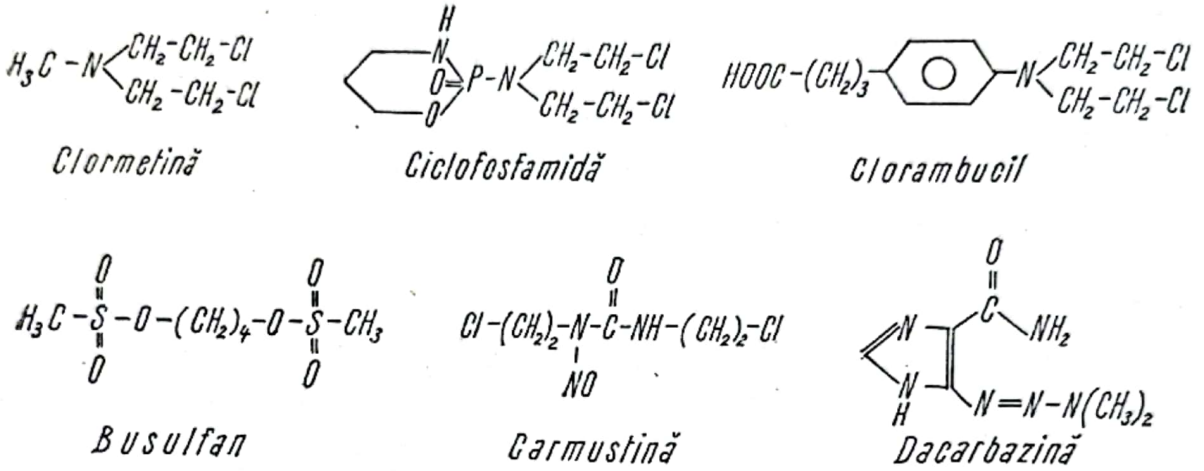


Fig. 79. Structura chimică a unor agenţi alchilanţi anticancerоşi.

torită deprimării hematopoiezei: limfocitopenia apare în 24 ore şi creşte în următoarele 6—8 zile, granulocitopenia este evidentă după cîteva zile şi durează 10—20 zile, anemia şi trombocitopenia survin la 2—3 săptămîni după tratament; refacerea este obişnuit completă după 5—6 săptămîni, fiind uneori urmată de hiperplazie reactivă. Distrugerea tisulară masivă poate fi cauză de hiperuricemie — cînd valorile sînt mari se recomandă administrarea de alopurinol. La femei pot apărea tulburări menstruale prin deprimarea reversibilă a funcţiei ovariene. Riscul efectelor teratogene contraindică clormetina în sarcină. Alte reacţii adverse, rare, sînt fenomenele hemoragice prin hiperheparinemie, erupţiile cutanate toxice, herpesul zoster (prin activarea infecţiei virotice latente). Injectarea intravenoasă provoacă rareori tromboflebită; extravazarea accidentală produce totdeauna iritaţie locală puternică, cu indurаţie, chiar necroză (se infiltrează local soluţie salină izotonă sau, mai bine, soluţie 1/6 M de tiosulfat de sodiu — care inactivează clormetina).

Clormetina se introduce în tubul unei perfuzii intravenoase (în decurs de cîteva minute). Doza uzuală în tratamentele combinate este de 6 mg/m² o dată (în asociaţia MOPP se administrează clormetină 6 mg/m² intravenos în ziua 1 şi 8, vincristină 1,4 mg/m² intravenos în ziua 1 şi 8, procarbazină 100 mg/m² oral zilnic între zilele 1 şi 14 şi prednison 40 mg/m² zilnic între zilele 1 şi 14; se fac 6 asemenea cure, separate prin pauze de 2 săptămîni, prednisonul fiind administrat

numai în cura 1 şi 4). Dacă clormetina este utilizată ca medicaţie unică, doza recomandată este de 10 mg/m² sau 0,4 mg/kg într-o singură injecţie, care se poate repeta după cel puţin 6 săptămîni (timp necesar refacerii hematopoiezei).

Ciclofosfamida (*cyclophosphamide, cytoxan, endoxan*), o *cloretilamină* cuplată cu un ester amidic intern al acidului fosforic, este inactivă ca atare, fiind activată metabolic în organism. Aceasta explică acţiunea relativ lentă şi posibilitatea administrării orale. Rezultate bune au fost obţinute în *leucemiile limfocitare* acute şi cronice, în *boala Hodgkin* şi alte limfoame, precum şi în mielomul multiplu. Poate provoca ameliorări temporare în cancerele mamare, ovariene şi pulmonare, în neuroblastom şi alte cancere la copii. Este un *imunodepresiv* activ, recomandat pentru transplantările de organe şi în unele boli autoimune (lupus eritematos diseminat, artrită reumatoidă, granulomatoză Wegener, sindrom nefrotic la copii, boli oculare autoimune).

Ca şi ceilalţi agenţi alchilanţi, ciclofosfamida deprimă hematopoieza, dar trombocitopenia este comparativ rară; leucopenia este maximă la 1—13 zile după o doză mare. La 3—4 ore de la injectarea intravenoasă pot apărea greaţă şi vomă, persistînd următoarele 12 ore. O reacţie adversă frecventă constă în căderea părului, semnalată la circa 50% din bolnavi; alopecia este de obicei reversibilă, chiar dacă tratamentul se continuă. În 1—4%din cazuri apar fenomene de cistită hemoragică, atribuite acţiunii iritante a citotoxicului — pentru profilaxie se recomandă ingestia de cantităţi mari de lichide şi urinarea frecventă, iar dacă simptomele au apărut, medicaţia trebuie întreruptă. Alte reacţii adverse, rare, sînt ameţelile trecătoare, pigmentaţia pielii, stomatita ulceroasă, hepatita toxică, fibroza pulmonară interstiţială. În utilizarea ca imunodepresiv trebuie avută în vedere posibilitatea sterilizării bolnavilor trataţi, ca şi riscul efectelor mutagene, teratogene şi cancerigene.

Ciclofosfamida se absoarbe bine din intestin. În ficat, sub influenţa sistemului citocrom P 450 se formează 4-hidroxiciclofosfamida, care există în echilibru cu forma sa tautomerică, aldofosfamida. Metabolizarea hepatică continuă rezultînd produşi inactivi, dar parte din aldofosfamidă trece în circulaţie şi la nivelul ţesuturilor se transformă (neenzimatic) în fosforamidiperită şi acroleină, responsabile de citotoxicitate. Distribuirea se face în toate compartimentele lichidiene. În cazul injectării intravenoase timpul de înjumătăţire plasmatică este de 3,8—6,2 ore; după 48 ore eliminarea renală cuprinde 65% din cantitatea introdusă, dintre care circa 1/3 sub formă de medicament activ. În condiţiile administrării orale, 17—31% se elimină prin scaun.

Ciclofosfamida se administrează intravenos sau pe cale orală. În general, dozele mari folosite intermitent sînt mai eficace decît dozele mici administrate zilnic (ultimele trebuie rezervate pentru bolnavii cu

Scanned with OKEN Scanner

cancere foarte sensibile sau cu hematopoieza compromisă). Se pot injecta intravenos 1—1,5 g/m² o dată la 2—3 săptămîni, sau 500—800 mg/m² săptămînal. Oral, se administrează 2—2,5 mg/kg şi zi, zilnic. În condiţiile tratamentului prelungit, dozarea trebuie făcută în funcţie de eficacitate, menţinînd un număr de leucocite de 2 500—4 000/mm³ (este obligatoriu controlul periodic al funcţiei medulare). Ciclofosfamida se poate injecta intracavitar (în pleură sau peritoneu).

Clorambucilul (*chlorambucil, chloraminophen, leukeran*), o *cloretilamină aromatică*, formează treptat ioni carboniu activi în organism, avînd corespunzător acţiune lentă şi toxicitate relativ mică. Se foloseşte ca tratament de durată, fiind de ales în *leucemia limfocitară cronică* şi macroglobulinemia Waldenström. Alte indicaţii sînt boala Hodgkin şi alte limfoame, cancerul testicular (în asociaţie cu metotrexat şi dactinomicină), cancerul de ovar.

Dozele obişnuite deprimă moderat hematopoieza. Greaţa şi voma nu se observă decît la doze mari. Rareori este afectat ficatul (toxic sau alergic).

Clorambucilul se administrează oral, în primele săptămîni 4—10 mg (0,1—0,2 mg/kg) zilnic, într-o singură priză; în continuare doza se reduce (în funcţie de rezultatul terapeutic şi de numărul leucocitelor), întreţinerea efectului fiind realizată de obicei prin 2 mg/zi.

Melfalanul (*melphalan, alkeran, levofolan*+, *sarkolysin*) este o *cloretilamină* care conţine în moleculă fenilalanină. Se absoarbe complet din intestin, putînd fi administrat timp îndelungat pe cale orală. Este de ales în *mielomul multiplu*, dar s-au obţinut rezultate favorabile şi în alte afecţiuni maligne — cancer de sîn (unde se recomandă după intervenţia chirurgicală), cancer de ovar, melanom malign. Poate provoca leucopenie şi trombocitopenie, în funcţie de doză — căderea maximală survine în medie după 17 zile de la o doză unică. Greaţa şi voma sînt relativ rare. Administrarea îndelungată de doze mari este uneori cauză de stomatită ulceroasă. Schema obişnuită de tratament prevede administrarea orală a unei doze de 0,05—0,15 mg/kg şi zi timp de 7 zile, urmate de o pauză de pînă la 4 săptămîni, după care se continuă cu doze de 0,05 mg/kg şi zi. Tabloul sanguin trebuie controlat de 2—3 ori/săptămînă, în vederea menţinerii unui număr de leucocite de 3 000—3 500/mm³.

b) Tretamina (*tretamine, TEM, triäthylenmelamin*) *este o etilenimină* cu toxicitate mare, utilizată rareori. Obişnuit i se preferă azotiperitele, dar este încă indicată în tratamentul retinoblastomului. Se administrează oral.

Tio-TEPA (*thio-TEPA, girostan*+), trietilentiofosfamida, utilizată limitat în boala Hodgkin, limfosarcoame, cancere mamare şi cancere

Scanned with OKEN Scanner

ovariene, are o mielotoxicitate importantă. Se injectează intravenos, intramuscular sau intracavitar.

c) **Busulfanul** (*busulfan, citosulfan*$^{+}$, *myleran*) este un agent alchilant din grupa *sulfonoxizilor,* cu proprietăţi diferite de cele ale azotiperitelor şi etileniminelor. Reprezintă actualmente medicaţia de ales în *leucemia granulocitară cronică.* De asemenea poate avea rezultate bune în policitemia vera şi în mielofibroza cu metaplazie mieloidă.

Are acţiune toxică electivă asupra granulocitelor, leucopenia fiind precoce şi evidentă chiar la dozele mici. Trombocitopenia şi anemia apar la doze mai mari şi mai tîrziu. Limfocitele nu sînt practic afectate. Hiperuricemia poate fi masivă încă de la începutul tratamentului, impunînd administrarea de alopurinol. Amenoreea este curentă, iar malformaţiile fetale posibile. Greaţa şi voma sînt rare. Tratamentul prelungit poate fi cauză de fibroză pulmonară interstiţială (reversibilă la oprirea medicaţiei). Ocazional pot apărea hiperpigmentare cutanată cu pierdere în greutate, anorexie, hipotensiune (testele suprarenale rămîn normale). Alte reacţii adverse, rare, sînt cheilita şi glosita, ginecomastia, alopecia, cataracta.

Busulfanul se administrează oral, 2—8 mg/zi. În leucemia granulocitară cronică se începe cu 4—6 mg/zi pînă la reducerea numărului leucocitelor la 30 000/mm^3, continuînd cu doze de întreţinere de 1—3 mg/zi sau administrînd cure intermitente.

d) **Carmustina** (*BCNU*), **lomustina** (*CCNU*) şi **semustina** (*methyl-CCNU*) sînt derivaţi de *nitrozouree* care acţionează probabil ca agenţi alchilanţi. *Spectrul activităţii antitumorale este larg* — s-au semnalat rezultate favorabile în boala Hodgkin, cancere gastrointestinale, bronhopulmonare, cancere de sîn şi melanoame maligne. Pot traversa bariera hematoencefalică (ca atare sau sub formă de produşi de metabolism activi), fapt pentru care sînt utile în leucemia meningeală şi tumorile cerebrale. Provoacă deprimarea tîrzie a hematopoiezei — leucopenia şi trombocitopenia sînt maxime după circa 6 săptămîni. Sînt frecvent cauză de greaţă şi vomă. Pot afecta toxic ficatul. Se administrează intravenos (carmustina) sau oral (lomustina şi semustina), într-o doză unică, care se poate repeta după cel puţin 6 săptămîni. Investigarea este în curs.

e) **Dacarbazina** (*DTIC*), un *derivat triazenic* cu proprietăţi alchilante, este eficace la circa 20% din bolnavii cu *melanom malign;* de asemenea s-au semnalat rezultate favorabile în boala Hodgkin. Ca reacţii adverse, provoacă greaţă, vomă, leucopenie şi trombocitopenie, poate afecta toxic ficatul. Se injectează intravenos.

f) **Procarbazina**(*procarbazine hydrochlorid, natulan*) este un *derivat metilhidrazinic* care nu se clasifică obişnuit printre agenţii alchilanţi. Mecanismul de acţiune nu este precizat — citotoxicitatea se datoreşte

Scanned with OKEN Scanner

probabil degradării ADN-ului prin intermediul unor produşi de autooxidare. Este utilizată mai ales în *boala Hodgkin* (în cadrul asociaţiei MOPP). Deprimarea hematopoiezei, cu leucopenie şi trombocitopenie, este evidentă după 3—5 săptămîni de tratament. Poate provoca greaţă şi vomă. Alte reacţii adverse, posibile, sînt: hipotensiune posturală, iritabilitate, somnolenţă, depresie, nistagmus, ataxie, tulburări parkinsoniene. Se recomandă evitarea băuturilor alcoolice (pot apărea reacţii de tip disulfiram), a aminelor simpatomimetice, antidepresivelor triciclice şi alimentelor fermentate ce conţin tiramină (au fost semnalate crize hipertensive, datorite acţiunii procarbazinei de inhibare a MAO). Se administrează oral, 100—300 mg/zi, pînă la obţinerea beneficiului terapeutic maxim sau apariţia reacţiilor toxice.

38.4. ANTIBIOTICELE ANTICANCEROASE

Această grupă cuprinde o serie de antibiotice utilizate ca anticanceroase, a căror acţiune citotoxică se datoreşte *fixării de ADN* şi alterării acestuia. Sînt eficace terapeutic, dar au în general o *toxicitate mare*.

Meractinomicina (*meractinomycinum, actinomycin D, dactinomycin*) este un antibiotic cromopeptidic produs de o specie de *Streptomyces*. Se combină cu ADN-ul dublu-helicoidal (la nivelul radicalilor dezoxiguanozinici), inhibînd consecutiv ADN- şi ARN-polimerazele, respectiv sinteza de ADN şi ARN-mesager, ceea ce duce la anomalii ale mitozei şi aberaţii cromozomiale. Acţiunea este fără specificitate pentru anumite faze ale ciclului celular.

Utilitatea terapeutică este limitată de toxicitatea mare, meractinomicina fiind rezervată pentru cazurile de coriocarcinom rezistent la metotrexat, cancer testicular metastatic (în asociaţie cu clorambucilul şi metotexatul), rabdomiosarcom, tumori Wilms la copii (se obţin remisiuni durabile). Se foloseşe şi ca *imunodepresiv*, în transplantele renale.

Reacţiile toxice sînt frecvente: greaţă şi vomă (se administrează proclorperazină), stomatită, esofagită, enterită, uneori cu caracter ulceros (pot impune oprirea medicaţiei), leucopenie, trombocitopenie, anemie, care pot apărea tardiv (la cîteva zile după prima cură de 7 zile de tratament) şi sînt cîteodată severe.

Meractinomicina se injectează intravenos, de preferinţă în tubul unei transfuzii, după diferite scheme de tratament — de exemplu 0,01 mg/kg şi zi timp de 7 zile, reluînd cura la intervale de 2—4 săptămîni (dacă efectele toxice nu sînt prohibitive).

Mitramicina (*mithramycine*) se fixează de ADN inhibînd sinteza ARN. Este folosită în tratamentul disembrioamelor testiculare în fază avan-

Scanned with OKEN Scanner

sată. De asemenea poate fi utilă în cancerul şi metastazele osoase — acţionează asupra osteoclaştilor şi scade calcemia. Toxicitatea este mare — printre reacţiile toxice frecvente sînt trombocitopenia (mai rar leucopenia), fenomenele hemoragice, tulburările digestive, afectarea ficatului şi rinichiului. Se injectează intravenos.

Daunorubicina (*daunorubicin, cerubidine, daunomycin, rubidomycin, rubomycin*), antibiotic produs de o specie de *Streptomyces*, are structură antraciclenică (posedă un nucleu tetrainelar, legat glicozidic de un zahar specific). Molecula formează complexe reversibile cu ADN, prin intercalare în structura helicoidală; consecutiv este inhibată polimerizarea cu formarea de ADN, dar mai ales de ARN. Citotoxicitatea se exercită în toate fazele ciclului celular, cu afectarea predominantă a fazei S.

Antibioticul este foarte eficace în *leucemiile acute*, fiind de primă alegere în formele mieloblastice sau cu promielocite; în formele limfoblastice este rezervat cazurilor rezistente la alte medicamente mai puţin toxice.

Toxicitatea, mare, se manifestă prin deprimarea hematopoiezei, afectarea inimii (aritmii, insuficienţă cardiacă — mai ales pentru dozele mari), stomatită, gastroenterită, alopecie. Toxicitatea este crescută în insuficienţa hepatică.

Se injectează intravenos, 30—40 mg/m² şi zi, timp de 1—5 zile, la fiecare 3—4 săptămîni.

Doxorubicina (*adriamycin*), alt antibiotic glicozidic din grupa antraciclenelor, acţionează citotoxic probabil printr-un mecanism asemănător celui al daunorubicinei. Spectrul activităţii antitumorale este larg — este eficace în leucemiile acute şi limfoamele maligne, ca şi faţă de unele tumori solide (sarcoame, cancere de sîn, vezică urinară, bronhopulmonar, cancer metastatic de tiroidă, neuroblastom). Toxicitatea este similară daunorubicinei. Se injectează intravenos, dozele uzuale fiind de 15—20 mg/m² şi zi, 3—4 zile la fiecare 3—4 săptămîni.

Bleomicina (*bleomycin*) este un complex de glicopeptide produse de un *Streptomyces*. Se leagă chimic de ADN, provocînd ruperea şi fragmentarea lanţului. Citotoxicitatea se exercită predominant în faza G_2 a ciclului celular. Se acumulează în celulele scuamoase, la nivelul pielii şi al plămînilor, probabil datorită lipsei unor enzime inactivante pentru antibiotic (prezente în alte ţesuturi).

Bleomicina este eficace paliativ *în cancerele cu celule scuamoase* faringolaringiene şi esofagiene, bronşice, cutanate şi ale tractului genitourinar. De asemenea poate fi utilă în cancerele testiculare (asociată vinblastinei), în boala Hodgkin şi în alte limfoame maligne.

Efectele toxice sînt diferite de cele curente pentru medicaţia anticanceroasă. Toxicitatea medulară este foarte mică. Sînt frecvente leziunile cutanate cu hiperkeratoză, uneori ulceraţii, alopecia, stomatita, reac-

Scanned with OKEN Scanner

ţiile febrile după injectare. Uneori survine o pneumonie interstiţială caracteristică, care poate evolua către o fibroză pulmonară. Acest accident apare la 5—10% dintre bolnavi şi este mortal la 1%. Toxicitatea pulmonară este favorizată de dozele mari, preexistenţa leziunilor pulmonare şi vîrsta înaintată.

Bleomicina se injectează intravenos sau intramuscular. Dozele recomandate sînt de 10—20 u/m², o dată sau de 2 ori pe săptămînă; depăşirea unei doze totale de 400 u este legată de riscuri mult crescute.

Streptozotocina este un antibiotic din *grupa nitrozoureelor,* capabil să inhibe sinteza ADN. Are acţiune citotoxică electivă asupra celulelor pancreatice beta-insulare, fiind indicată în *carcinomul pancreatic insular metastatic.* Are proprietăţi diabetogene. Provoacă de regulă greaţă şi vomă, poate fi cauză de anemie, leucopenie sau trombocitopenie, este nefrotoxică şi hepatotoxică.

38.5. ALCALOIZII TOXICI AI FUSULUI

Aceşti alcaloizi acţionează asupra ansamblului de subunităţi proteice care constituie fusul mitotic, blocînd diviziunea în metafază şi avînd consecutiv proprietăţi citotoxice.

Vinblastina (*vinblastine, vincaleukoblastine sulfat, velbe*), alcaloid din Vinca rosea are drept indicaţii principale *boala Hodgkin* (unde produce ameliorări în 50—90% din cazuri), *reticulosarcoamele,* coriocarcinomul rezistent la metotrexat şi cancerul de sîn.

Alcaloidul se leagă specific de tubulină, o proteină esenţială din componenţa microtubulilor aparatului mitotic; consecutiv aceştia se rup şi mitoza se opreşte în metafază, ceea ce poate duce la moartea celulei. De asemenea este inhibată ARN-polimeraza. Acţiunea citotoxică este specifică pentru faza M şi faza G_1 tardivă a ciclului celular.

Vinblastina este *puternic mielotoxică* — leucopenia severă împiedică administrarea la intervale mai mici de o săptămînă; trombocitele şi hematiile sînt mai puţin afectate. Deseori se semnalează areflexie şi parestezii, lipsite de gravitate. Sînt posibile tulburări vegetative, manifestate prin constipaţie marcată, retenţie de urină, tahicardie, uscăciunea gurii, tumefacţia parotidelor. Apariţia ulceraţiilor bucale sau rectale impune oprirea medicaţiei. Obstrucţia biliară creşte toxicitatea alcaloidului (acesta se elimină în mare parte prin bilă). Injectarea paravenoasă este dureroasă, extravazarea poate fi cauză de celulită şi periflebită.

Vinblastina se injectează intravenos, o dată pe săptămînă, începînd cu 0,1 mg/kg şi crescînd treptat (cu cîte 0,05 mg), în funcţie de rezultate, pînă la cel mult 0,3 mg/kg şi doză.

Scanned with OKEN Scanner

Vincristina (*vincristine, oncovin*), alt alcaloid din Vinca, acţionează citotoxic similar vinblastinei. Totuşi există diferenţe privind atît specificul efectelor antitumorale cît şi toxicitatea, legate probabil de particularităţi de tropism tisular. Rezistenţa nu este încrucişată.

Principalele indicaţii sînt *boala Hodgkin*, limfoamele înrudite şi *leucemiile acute* (mai ales la copii). În boala Hodgkin vincristina este componentă obişnuită a asociaţiilor polichimioterapice (de obicei împreună cu clormetina, procarbazina şi prednisonul — cura MOPP). În leucemia acută limfoblastică a copiilor se foloseşte, împreună cu prednisonul, pentru inducerea remisiunii, care se menţine în continuare prin alte citotoxice (de exemplu metotrexat şi mercaptopurină); această modalitate de tratament permite realizarea remisiunii complete în proporţie de 90% după prima cură şi 70—80% după cea de-a doua. Pot fi obţinute beneficii prin administrarea de vincristină şi în neuroblastom, rabdomiosarcom, tumora Wilms, cancere de sîn, cancere genitale şi de vezică urinară.

Mielotoxicitatea vincristinei este relativ mică — leucopenia şi trombocitopenia sînt uşoare şi survin la dozele mari. Principalele reacţii adverse se datoresc *neurotoxicităţii*, putînd apărea nevrite periferice (cu parestezii, hipotonie musculară, dureri), paralizii ale nervilor cranieni, tulburări cerebeloase, iritabilitate, chiar convulsii şi comă. Alte fenomene nedorite sînt constipaţia (care poate fi severă), alopecia (frecventă la tratamentele prelungite, reversibilă), febra, poliuria, disuria, hiponatremia. Ca şi în cazul tratamentului cu vinblastină, hiperuricemia este frecventă şi necesită administrarea de alopurinol.

Vincristina se injectează intravenos, doza obişnuită fiind de 1—2 mg/m², o dată pe săptămînă.

Colchicina, un alt toxic al fusului, de mult cunoscut, nu poate fi folosită ca anticanceros din cauza toxicităţii mari (este utilă, în administrare de scurtă durată, pentru tratamentul accesului de gută.

38.6. HORMONII

Cortizonii au acţiune citotoxică specifică asupra limfocitelor. În *leucemia actuală limfoblastică*, la copii, se utilizează *prednison* (sau alt preparat cortizonic) în doze mari — pînă la 90 mg/m² —, obişnuit asociat cu vincristina, pentru a induce remisiunea (care este menţinută în continuare prin alte chimioterapice). Alte indicaţii sînt *limfoamele maligne*. Celulele canceroase devin cu timpul insensibile la cortizoni, dar rezistenţa nu este încrucişată pentru alte chimioterapice.

Scanned with OKEN Scanner

În alte afecțiuni maligne cortizonii pot avea efecte favorabile paliative, nespecifice, îmbunătățind starea generală și atenuînd consecințele mielotoxice ale radioterapiei sau chimioterapiei.

Hormonii sexuali pot fi utili în anumite *cancere ale sferei genitale*, a căror dezvoltare este în oarecare măsură influențată de mediul hormonal.

Estrogenii — de exemplu *dietilstilbestrolul* 5—10 mg/zi — provoacă regresiunea cancerului de prostată și a metastazelor, îmbunătățesc starea generală și prelungesc timpul de supraviețuire. De asemenea dau rezultate bune în cancerul mamar la femeia după menopauză (cel puțin 5 ani), provocînd la 30—40% din bolnave remisiuni care durează 6 luni — 1 an (sau mai mult) și prelungind timpul de supraviețuire. Efectele favorabile se datoresc probabil inhibării secreției de gonadostimuline hipofizare. Estrogenii (alături de orhiectomie) pot fi utili și în cancerul de sîn la bărbați.

Androgenii sînt folosiți în cancerele de sîn. La femeie sînt indicați în formele care nu mai beneficiază de tratamentul chirurgical sau de iradiere (înaintea menopauzei este necesară și ovarectomia), realizînd remisiuni în circa 20% din cazuri și prelungind uneori supraviețuirea. Se poate administra de exemplu *testosteron fenilpropionat* (100—300 mg/săptămînă), *fluoximesteron* sau *steroizi anabolizanți*, în doze mari (ultimii au avantajul de a fi mai puțin virilizanți).

Progestativele sînt utilizate limitat în cancerele de endometru.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ANGELESCU N. — Terapia imunosupresivă și transplantarea de organe, *Med-interna*, 1969, 7, 793; BERGEVIN P., TORMEY D., BLOM J. — Guide pour la chimio thérapie anticancereuse, *Ars Medici*, 1973, *28*, 9, 1655; BUTOIANU E., NICOARĂ S. T., BROȘTEANU R., COLIȚĂ A. — L-asparaginaza în tratamentul leucemiilor acute, *Med. interna*, 1971, *23*, 5, 611; COSTĂCHEL O., BUNESCU U. (red.) — Tratamentul complex al cancerului, Ed. medicală, București, 1965; DIMITRIU C. GH., ZEANĂ C. — Mecanismul de acțiune al drogurilor imunodepresive, *Med. interna*, 1972, *24*, 8, 977; DUSTIN P. — New aspects of the pharmacology of antimitotic agents, *Pharmacol. Rev.*, 1963, *15*, 449; LARIONOV L. F. — Chimioterapia tumorilor maligne, Ed. medicală, București, 1963; MANOLESCU E., STROESCU V. — Aspecte actuale și perspective ale chimioterapiei anticanceroase, *Med. interna*, 1961, 4, 621; MATHÉ G. — La chimiothérapie des cancers, Exp. Sci. Française, Paris, 1966; POPESCU E. R., BUTOIANU E., NICOARĂ S. T. — Progrese recente în tratamentul leucemiilor acute, *Med. interna*, 1969, 9, 1037; SARTORELLI A. C., JOHNS D. G. (red.) — Antineoplastic and Immunosuppressive Agents, Springer-Verlag, Berlin, 1975; SCHMÄHL D. — Entstehung, Wachstum und Chemotherapie maligner Tumoren, Cantor, Aulendorf, 1950; VOTAW M. L., Bull F.E. — Drug therapy for neoplastic disease in adults, *Med. Clin. N. Amer.*, 1969, *53*, 6, 1265.

Scanned with OKEN Scanner

39. ANTIBIOTICELE

Antibioticele sînt substanţe produse de anumite microorganisme — ascomicete, actinomicete şi bacterii — sau sintetizate după modelul compuşilor naturali, care au acţiune toxică specifică asupra bacteriilor, ciupercilor sau altor tipuri de celule (parazitare, canceroase). Capitolul de faţă cuprinde numai *antibioticele antibacteriene* şi *antimicotice.*

Cele mai multe dintre antibioticele folosite terapeutic provin din mucegaiurile *Penicillium* şi *Streptomyces.* Cîteva au *origine bacteriană,* dar sînt întrebuinţate limitat din cauza toxicităţii sistemice relativ mari. Există şi antibiotice produse de plante superioare, care nu au importanţă terapeutică.

Structura chimică cuprinde aminoacizi dextrogiri, polipeptide, sisteme inelare, aminoglicozide etc., neîntîlnite printre componentele obişnuite ale materiei vii. Principalele grupe chimice de antibiotice sînt: *beta-lactamine* (penicilinele cefalosporine), *aminozide* (streptomicina, gentamicina, kanamicina, neomicina etc.), *fenicoli* (cloramfenicolul), *tetracicline, polipeptide* (polimixine, bacitracina), *macrolide* (eritromicina etc.) şi înrudite (lincomicina, clindamicina, rifamicina şi rifampicina etc.).

Acţiunea antimicrobiană poate fi de tip bactericid sau bacteriostatic. Principalele *antibiotice bactericide* sînt: penicilinele şi cefalosporinele, streptomicina, gentamicina şi celelalte aminozide, polimixinele şi bacitracina, rifampicina. Avantajul bactericidelor derivă din faptul că pot rezolva infecţiile şi în condiţii de apărare insuficientă a organismului, de unde indicaţia lor în infecţiile supraacute, în septicemiile cu evoluţie lentă sau asimptomatică (endocardită lentă etc.), atunci cînd mecanismele imunitare sînt scăzute (infecţii cronice recidivante, vîrstă înaintată, infecţii la nou-născuţi) sau deprimate (prin citotoxice, cortizon, radioterapie etc.). Totuşi, vindecarea infecţiilor impune, în oarecare măsură, şi intervenţia forţelor de apărare a organismului. Ca dezavantaje, prin liza microbiană masivă, cu eliberarea de endotoxine, antibioticele bactericide pot provoca uneori manifestări toxice; de ase-

Scanned with OKEN Scanner

menea, eliberarea de substanţe microbiene antigenice poate fi cauză de manifestări alergice.

Antibioticele bacteriostatice împiedică înmulţirea microbilor şi îi fac vulnerabili la forţele de apărare ale organismului. Ele trebuie evitate atunci cînd apărarea celulară şi umorală este deficitară. Principalele antibiotice bacteriostatice sînt tetraciclinele, cloramfenicolul, eritromicina, lincomicina. De menţionat că la concentraţiile mari, realizate de exemplu prin injectarea de doze mari intravenos sau prin concentrarea la nivelul căilor de eliminare (în urină, bilă etc.), pot fi obţinute efecte bactericide.

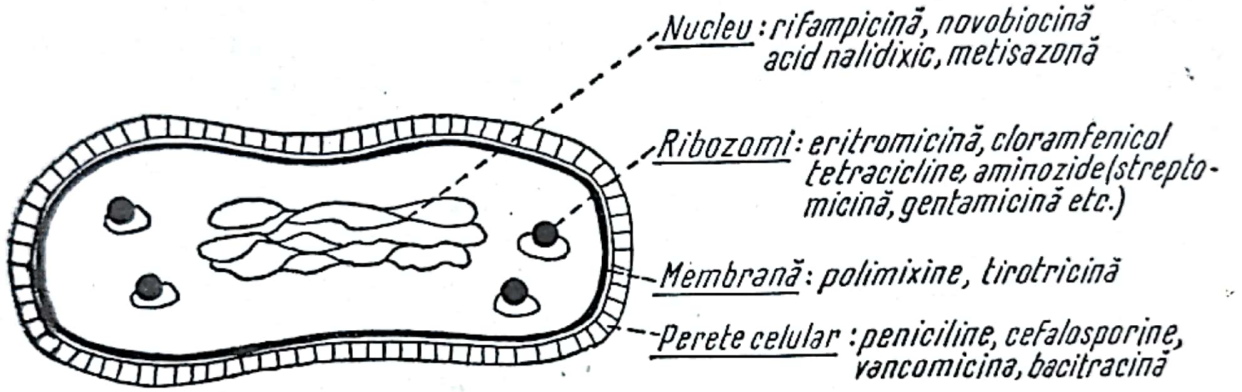


Fig. 80. Celula microbiană şi locul de acţiune a unor agenţi antimicrobieni.

Spectrul acţiunii antimicrobiene poate fi *îngust* — de exemplu pentru majoritatea penicilinelor — sau *larg* — de exemplu pentru tetracicline şi cloramfenicol. Antibioticele cu spectru îngust au avantajul acţiunii elective asupra unui număr mic de specii microbiene, de unde posibilitatea unei terapii raţionale, bine ţintite şi un risc relativ mic de a provoca dezechilibre marcate ale interrelaţiilor microbiene naturale. Antibioticele cu spectru larg sînt deosebit de utile în infecţiile polimicrobiene sau în situaţiile de urgenţă. Înlăturarea unui număr mare de microorganisme favorizează însă dezvoltarea excesivă a germenilor rezistenţi, ceea ce explică frecvenţa mare a suprainfecţiilor, uneori grave. În plus, polivalenţa acestor antibiotice pretează la folosirea lor abuzivă.

Ca *mecanism*, acţiunea antimicrobiană se datoreşte fie împiedicării formării peretelui celulelor microbiene, fie modificării permeabilităţii sau lizei membranei celulare, fie inhibării sintezei proteice, electiv pentru bacterii.

Penicilinele, cefalosporinele, bacitracina, cicloserina, novobiocina, vancomicina *inhibă biosinteza peretelui celulelor microbiene*. Consecutiv germenii microbieni nu mai pot face faţă variaţiilor osmotice ale mediului ambiant (mediul intracelular este hiperton), rezultînd liza ce-

Scanned with OKEN Scanner

lulară — de unde acţiunea bactericidă a acestui tip de antibiotice. În anumite condiţii microbii pot persista, sub formă de protoplaşti sferici, lipsiţi de perete. Antibioticele care acţionează asupra peretelui microbian sînt active numai în timpul diviziunii celulare, atunci cînd este edificat acest perete. Germenii în repaus, ca şi cei lipsiţi de perete (protoplaşti, micoplasme), nu sînt sensibili.

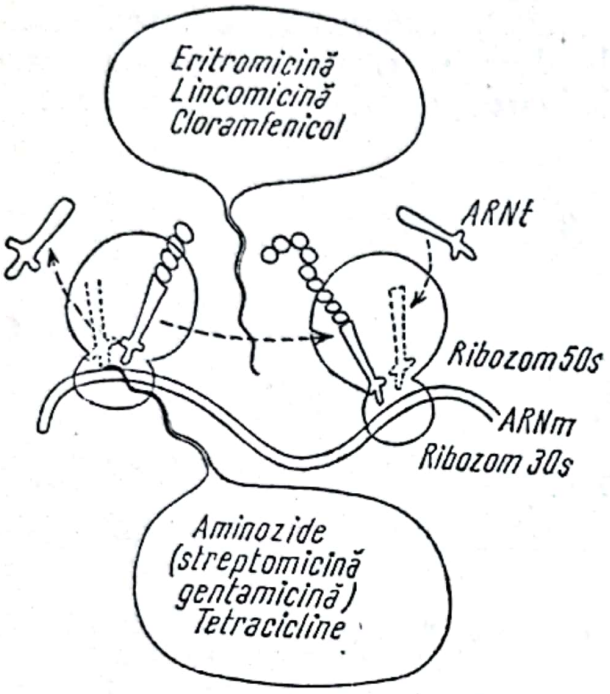


Fig. 81. Interferarea funcţiei ribozomiale sub influenţa unor antibiotice antimicrobiene.

Polimixinele şi tirotricina *lizează membrana citoplasmică bacteriană,* ceea ce duce la moartea celulei. Acţiunea nu este dependentă de multiplicare, exercitîndu-se şi în faza de repaus.

Tetraciclinele, cloramfenicolul, eritromicina şi alte antibiotice macrolidice, rifampicina, novobiocina, streptomicina, gentamicina şi celelalte aminozide, îşi datoresc acţiunea toxică microbiană *inhibării sintezei proteice* (la nivelul ARN-ului de transfer, ARN-ului mesager sau al ribozomilor), cu consecinţe bacteriostatice sau bactericide. Acţiunea nu este dependentă de multiplicare, dar bacteriile trebuie să aibă un metabolism activ pentru a fi vulnerabile.

Germenii microbieni pot prezenta o rezistenţă naturală sau pot deveni rezistenţi la antibiotice. *Rezistenţa dobîndită* se poate dezvolta rapid — de exemplu în cazul streptomicinei, sau lent, în etape succesive — de exemplu pentru penicilină. Rezistenţa poate fi *încrucişată,* instalîndu-se simultan faţă de antibioticele din aceeaşi grupă chimică sau cu acelaşi mecanism de acţiune (de exemplu tetracicline, aminozide).

Rezistenţa se datoreşte, de cele mai multe ori, apariţiei şi selecţionării unor *mutanţi,* fiind de natură cromozomială. Dozele prea mici de antibiotic, tratamentul intermitent sau de prea scurtă durată, favorizează apariţia rezistenţei, deoarece la germenii care se multiplică probabilitatea apariţiei de mutanţi rezistenţi este mare.

Uneori, rezistenţa se datoreşte *transferului* de la o bacterie la alta a materialului cromozomial sau extracromozomial, responsabil de rezistenţă. Transferul poate fi realizat prin transformare (preluarea de ADN de la celulele lizate), transducţie (transfer prin intermediul bacteriofa-

Scanned with OKEN Scanner

gilor) sau recombinare (transferul direct, între două celule bacteriene, de episomi sau plasmide, elemente genetice extracromozomiale care conţin factori R, de rezistenţă). Recombinarea este responsabilă de fenomenul de *polirezistenţă* — rezistenţă aparent spontană la mai multe antibiotice neînrudite, care poate surveni la enterobacteriacee şi la stafilococi.

Microorganismele rezistente sînt uneori capabile *să distrugă antibioticul.* În cazul rezistenţei la peniciline sau cefalosporine, bacteriile secretă în mediul înconjurător enzime beta-lactamazice, care desfac moleculele de antibiotic, inactivîndu-le (penicilinaza stafilococică distruge benzilpenicilina). Germenii rezistenţi la aminozide posedă enzime care fosforilează, adenilează sau acetilează, inactivînd antibioticul. Rezistenţa la cloramfenicol se datoreşte inactivării prin acetilare. În alte situaţii rezistenţa este consecinţa *impermeabilizării membranei* celulelor microbiene pentru antibiotic — aceasta este probabil explicaţia rezistenţei la meticilină sau la tetracicline. Pentru macrolide şi antibioticele înrudite, rezistenţa se datoreşte *modificării substratului biochimic al acţiunii antibiotice* — de exemplu germenii rezistenţi la eritromicină posedă o enzimă metilantă care acţionează la nivelul ribozomilor, făcînd ca aceştia să nu mai poată lega antibioticul.

Datorită acţiunii toxice elective asupra bacteriilor, antibioticele sînt în general bine suportate de organismul gazdă. Totuşi ele pot fi cauză de *reacţii adverse* toxice, alergice sau de ordin biologic. *Efectele toxice* interesează de obicei numai un anumit ţesut sau organ: aminozidele sînt oto- şi nefrotice, polimixinele, cefaloridina (o cefalosporină), meticilina sînt nefrotoxice, tetraciclinele şi eritromicina pot fi toxice pentru ficat, cloramfenicolul este toxic pentru hematopoieză, penicilinele în doze mari şi polimixinele sînt neurotoxice etc. Antibioticele cu acelaşi tropism toxic nu trebuie asociate între ele. *Reacţiile alergice* sînt mai frecvente la peniciline. Alte complicaţii, de ordin *biologic,* sînt *disbacteriile intestinale,* provocate mai ales prin administrarea îndelungată de antibiotice cu spectru larg pe cale orală; *suprainfecţiile* cu germeni rezistenţi — stafilococii intestinale grave, candidoze, uneori generalizate etc., — sînt de asemenea mai frecvente în cazul folosirii abuzive a antibioticelor cu spectru larg.

Insuficienţa renală şi *insuficienţa hepatică* pun probleme particulare în folosirea anumitor antibiotice. Astfel, streptomicina, gentamicina, kanamicina, cefaloridina, vancomicina, polimixinele, se acumulează repede şi în cantităţi mari la bolnavii cu insuficienţă renală, ceea ce impune reducerea dozei şi lărgirea intervalului între doze (în funcţie de gradul insuficienţei renale, respectiv de valoarea *clearance-ului* creatininei); prudenţa este cu atît mai necesară cu cît parte dintre aceste antibiotice au şi o toxicitate renală proprie. Cînd este afectată funcţia

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XVI

Principalele reacţii adverse la unele antibiotice şi chimioterapice (schematic)

Tipul de reacţii adverse	Peniciline	Cefalotină	Eritromicină propionat şi estolat	Lincomicină	Streptomicină	Rifampicină	Gentamicină-kanamicină	Tetracicline	Cloramfenicol	Polimixine	Nitrofurani	Acid nalidixic	Sulfamide	Co-trimoxazol
Nefropatii	+	±			+	±	2+	+		2+			2+	+
Hepatopatii		±	2+			2+	±	+			+		+	+
Neurotoxicitate	+	±			2+	±	2+		+	2+	2+	2+	+	
Hemopatii	+			+	+	±		±	2+		2+	+	2+	2+
Tulburări digestive	+		+	2+	+	+	±	3+	2+	+	3+	2+	2+	3+
Alergie	3+	2+	+	+	2+	+	+	+	+	+	2+	+	3+	2+
Afectare sarcină				?	+	±	+	+	±	+	+	+	+(III)	+
Afectare copii mici				?	±	±	+	2+	2+	+			2+	

Scanned with OKEN Scanner

hepatică trebuie evitate sau folosite cu grijă şi în doze mici, antibioticele care se metabolizează în ficat — de exemplu cloramfenicolul şi novobiocina —, ca şi cele care se elimină în măsură mare prin bilă — eritromicina, lincomicina, rifampicina. Hepatita şi icterul contraindică antibioticele hepatotoxice — mai ales tetraciclinele intravenoase, estolatul de eritromicină, triacetilolendomicina, rifampicina.

Tabelul XVII

Citeva caracteristici farmacocinetice ale principalelor antibiotice

Antibioticul	Concentraţia						Epurare hepatică H renală R	Acumulare în insuficienţa renală	Interval între doze (ore)	
	ţesuturi	urină	bilă	LCR	lichid pleural	lichid peritoneal			normal	$Cl_{cr}<10$
Penicilină G	2+	2+	2+	+	2+	2+	R, H	+	8	12
Oxacilină	2+	2+	2+	+	2+	2+	H,(R)	+	6	8—12
Ampicilină	2+	2+	2+	+	2+	2+	R, H	+	6	12
Cefalotină	2+	2+	2+	±	2+	2+	R, H	0	6	8—12
Eritromicină	2+	2+	3+	±	2+	2+	H	0	6	6
Lincomicină	2+	2+	3+	±	2+	2+	H,(R)	+	6	8—12
Streptomicină	2+	2+	2+	±	2+	2+	R	2+	12	72—96
Rifampicină	2+	2+	3+	+	2+	2+	H	0	24	24
Gentamicină (inj.)	+	2+	±	±	+	+	R	2+	8	48—72
Kanamicină (inj.)	2+	2+	±	±	2+	2+	R	2+	8	72—96
Tetraciclină	2+	2+	3+	±	2+	2+	R, H	3+	6	C.I.
Cloramfenicol	2+	2+	±	2+	2+	2+	H,(R)	0	6	6
Colistină (inj.)	±	2+	±	0	±	±	R	2+	12	60—90

În diferitele perioade ale *sarcinii* trebuie evitate antibioticele care prezintă un risc, chiar ipotetic, pentru copil: streptomicina, neomicina, kanamicina, gentamicina, polimixinele, cloramfenicolul, tetraciclinele. La *nou-născuţi*, mai ales la prematuri, este contraindicată novobiocina, iar cloramfenicolul, procainpenicilina G, gentamicina, kanamicina, polimixinele, streptomicina, tetraciclinele, nistatina, trebuie utilizate numai în infecţii grave cu germeni sensibili şi atunci cu multe precauţii.

Folosirea locală a antibioticelor trebuie limitată din cauza riscului mare de sensibilizare, ca şi a posibilităţii de dezvoltare a tulpinilor rezistente (care, în perspectivă, pot compromite utilizarea sistemică). În general, se recomandă local antibioticele care nu se folosesc obişnuit pe cale generală (din cauza toxicităţii mari) şi cele pentru care riscul sensibilizării este relativ mic — dintre acestea neomicina, bacitracina, polimixina B, tirotricina, gentamicina.

Scanned with OKEN Scanner

Profilaxia prin antibiotice are indicaţii puţine şi riscuri multe (abuz, sensibilizare, fenomene toxice, rezistenţă, suprainfecţii). Actualmente se consideră, ca indicaţii categorice, profilaxia reumatismului poliarticular acut, profilaxia unor infecţii cronice recidivante (pielonefrită, bronşită), profilaxia endocarditei bacteriene (protecţie cu antibiotice în cursul intervenţiilor chirurgicale la bolnavii cu antecedente). Indicaţii posibile sînt profilaxia scarlatinei (penicilină la contacţi) şi a meningitei meningococice, ca şi chimiosupresia dirijată, în perioada de incubaţie a unor boli bacteriene (tuse convulsivă, tuberculoză, sifilis).

Asociaţiile de antibiotice sînt avantajoase în infecţiile mixte, în infecţiile grave cu germeni neidentificaţi, atunci cînd există o tendinţă mare la rezistenţă microbiană şi în tratamentul de durată. Prin asociere se poate realiza lărgirea spectrului acţiunii antimicrobiene, creşterea eficacităţii şi întîrzierea rezistenţei. Asocierea trebuie să ţină seama de anumite reguli (care nu au însă caracter general). Astfel, antibioticele bactericide se pot asocia între ele, acţionînd sinergic; de asemenea antibioticele bacteriostatice acţionează sinergic, atunci cînd sînt asociate. Antibioticele care interferează cu formarea peretelui microbian — de exemplu penicilinele — potenţează deseori efectul celor care acţionează intracelular, dar pătrund limitat în celulele microbiene integre — de exemplu kanamicina, gentamicina, streptomicina. Între antibioticele bacteriostatice şi cele bactericide pot exista relaţii antagonice — astfel, tetraciclinele, împiedicînd înmulţirea bacteriilor, micşorează eficacitatea penicilinelor, care sînt active numai faţă de germenii în multiplicare; de aceea, în cazul asocierii acestor antibiotice se administrează iniţial doze mari de penicilină, apoi se adaugă tetraciclina. Aminozidele şi polimixinele nu se asociază din cauza riscului crescut de oto- şi nefrotoxicitate; de asemenea nu se asociază penicilinele în doze mari şi unele cefalosporine nefrotoxice, cu gentamicina sau kanamicina, care sînt tot nefrotoxice.

39.1. PENICILINELE ŞI CEFALOSPORINELE (antibiotice beta-lactaminice)

39.1.1. PENICILINELE

Penicilinele sînt antibiotice naturale sau obţinute prin semisinteză. *Penicilinele naturale* sînt produse din culturile de mucegaiuri din grupa *Penicillium — P. notatum* şi *P. chrysogenum*. Prezenţa în extractul de porumb (care constituie mediul de cultură) a acidului fenilacetic permite, prin încorporarea acestui precursor metabolic, dirijarea biosintezei, cu producerea predominantă de *penicilină G*, penicilină naturală folosită

Scanned with OKEN Scanner

terapeutic. Prelucrarea prin sinteză a nucleului de bază al penicilinelor naturale — acidul 6-aminopenicilanic, a făcut posibilă obţinerea *penicilinelor semisintetice.*

Acidul 6-aminopenicilanic este constituit din două molecule condensate: una de alanină şi alta de metilcisteină. Structura cuprinde un *inel*

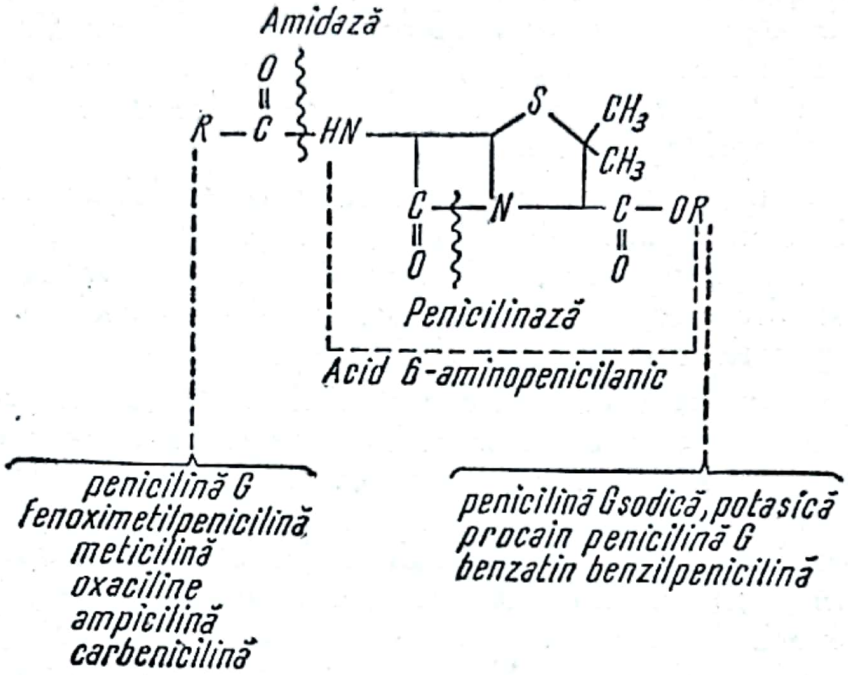


Fig. 82. **Structura chimică a penicilinelor şi locul de acţiune a enzimelor microbiene litice.**

beta-lactamic, care este vulnerabil la acţiunea unor enzime bacteriene — *lactamaze.*

a) **Penicilina G**$^+$ (*penicilline G, benzyl penicilline*), o penicilină naturală, este un antibiotic cu *spectru îngust,* cuprinzînd coci Gram-pozitiv şi Gram-negativ, unii bacili Gram-pozitiv, spirochete şi actinomicete.

Pneumococii şi marea majoritate a streptococilor sînt foarte sensibili; de asemenea sînt sensibili meningococii şi gonococii. Stafilococul auriu, deşi iniţial extrem de vulnerabil la antibiotic, a dezvoltat cu timpul un număr mare de tulpini rezistente (incidenţa acestora este de circa 90% în spital, dar mult mai mică ambulator). Enterococii sînt relativ rezistenţi. Multe dintre tulpinele de Corynebacterium diphteriae, B. anthracis, Clostridia, Listeria monocytogenes, Actinomyces israeli, sînt inhibate de penicilina G. Treponema pallidum este foarte sensibilă, iar majoritatea speciilor de Leptospira sînt moderat sensibile. Bacilii Gram-negativ sînt în general rezistenţi, dar Streptobacillus moniliformis şi Pasteurella multocida sînt sensibili. Salmonella, Shigella, multe tulpini de Escherichia coli, Enterobacter aerogenes şi Alcaligenes faecalis sînt omorîţi numai la concentraţii mari de penicilină.

Acţiunea este de tip *bactericid*, concentraţiile active obişnuite fiind de 0,02—1 u.i./ml. Antibioticul *împiedică procesul de formare a peretelui celulelor microbiene*, în timpul înmulţirii acestora. Germenii lipsiţi de perete sînt expuşi forţelor osmotice şi mor. Acţiunea se datoreşte interferării sintezei unui complex macromolecular — peptidoglicanul, care asigură rigiditatea peretelui celular. Este blocat stadiul final al acestui proces, de legare încrucişată a lanţurilor peptido-polizaharidice, prin inhibarea unei transpeptidaze (dipeptidul ciclic al penicilinei intră în competiţie pentru enzimă cu unităţi dipeptidice D-alanil—D-alanină din constituţia peptidoglicanului).

Mulţi germeni pot deveni *rezistenţi* la benzilpenicilină, mai ales cînd sînt expuşi la concentraţii subinhibitoare. În cazul stafilococilor, tulipile rezistente secretă *penicilinază*, o lactamază care inactivează antibioticul; există însă şi alte mecanisme de rezistenţă. Pneumococii şi streptococii nu dezvoltă practic rezistenţă la antibiotic.

Problema principală în folosirea penicilinei G (şi în general a celorlalte peniciline) este aceea a *reacţiilor alergice*, a căror frecvenţă este cuprinsă între 0,5 şi 10%. Sensibilizarea se datoreşte unor produşi de metabolizare a antibioticului, capabili să reacţioneze cu diverşi constituenţi tisulari. Determinantul antigenic major este considerat a fi *peniciloil-polilizina*, alţi produşi de degradare acţionînd ca determinanţi antigenici minori. Aplicarea locală este în mod deosebit alergizantă, administrarea orală mai puţin. Alergia la diferitele peniciline este întotdeauna încrucişată; 10% dintre bolnavii sensibilizaţi la peniciline sînt alergici şi la cefalosporine.

Manifestările clinice se clasifică în imediate, accelerate sau tardive. *Reacţiile imediate* apar obişnuit în primele 20 minute de la administrare şi constau în prurit, urticarie, bufeuri de căldură, mai rar edem laringian, aritmii cardiace, şoc. Frecvenţa şocului anafilactic este apreciată la circa 0,02%, dintre care 10% reprezintă cazuri mortale. *Reacţiile accelerate* apar la o oră pînă la 3 zile de la începerea tratamentului şi se manifestă de obicei prin urticarie (sau alte exanteme), mai rar edem laringian. *Reacţiile tardive* survin după cîteva zile şi constau în urticarie sau alte exanteme (care excepţional evoluează către o dermatită exfoliativă foarte gravă), febră, dureri articulare, hemoliză Coombs-pozitiv (apare mai ales la dozele mari, este obişnuit benignă, dar poate îmbrăca şi aspecte severe), rareori trombocitopenie, granulocitopenie, nefrită cu insuficienţă renală.

Întreruperea antibioticului este deseori urmată de dispariţia simptomelor, dar acestea pot persista uneori una sau mai multe săptămîni. Tratamentul se face cu antihistaminice, adrenalină sau cortizoni (după caz). Dacă alergia a fost severă, este obligatoriu ca antibioticul să fie interzis pentru viitor (pacientul fiind prevenit asupra riscurilor); dacă simpto-

Scanned with OKEN Scanner

mele au fost minore, utilizarea ulterioară impune prudenţă şi trebuie rezervată situaţiilor în care penicilina este indispensabilă. Desensibilizarea începînd cu doze mici, care se cresc repede progresiv, este un procedeu periculos, justificat numai în situaţii extreme.

Hipersensibilitatea la peniciline este greu de diagnosticat în absenţa unor antecedente clinice clare. Reacţiile alergice pot apărea şi la persoane care aparent nu au avut contact prealabil cu antibioticul (în aceste cazuri bolnavul a fost tratat cu penicilină fără să ştie, a consumat lapte de la animale tratate etc.). Testele cutanate la penicilina G sînt nesigure şi pot fi periculoase. Este mai avantajoasă testarea cu determinanţi antigenici de felul peniciloil-polilizinei (PPL) sau al mixturii de determinanţi minori (MDM), care permite previziunea reacţiilor imediate şi accelerate, mai puţin a celor tardive.

Un efect nedorit particular este *reacţia Herxheimer*, care apare frecvent în primele zile de tratament cu penicilină al sifilisului florid, cardioartic, al gravidelor şi congenital. Manifestările constau în febră, frison, cefalee, mialgii, artralgii, reactivarea leziunilor sifilitice şi durează obişnuit 1—3 zile. Ele se datoresc probabil eliberării de endotoxine prin distrugerea masivă a treponemelor. Se administrează sedative, dar antibioticul nu se întrerupe. Pentru profilaxie, se recomandă începerea tratamentului cu doze mici de antibiotic, care se cresc progresiv (100 000 u. în prima zi, ajungînd la doza uzuală în 3—4 zile), eventual pregătirea cu preparate de bismut, tetraciclină sau cianură de mercur (care acţionează mai puţin brutal).

Toxicitatea penicilinei G este *mică* — omul suportă 100 milioane unităţi sau 60 g. Uneori doze foarte mari — 40—80 milioane unităţi pe zi, injectate intravenos, provoacă tresăriri musculare, chiar convulsii clonice; acest accident este favorizat de insuficienţa renală, leziunile sistemului nervos central, stările de hiponatriemie. Penicilina G potasică, injectată în doze foarte mari la bolnavi cu insuficienţă renală, poate fi cauză de hiperkaliemie gravă. Alte reacţii adverse, rare, sînt anemia hemolitică (la tratamentul îndelungat cu doze mari) şi necroza tubulară renală (uneori, în cazul perfuziilor intravenoase cu doze foarte mari). Datorită acţiunii iritante, soluţiile concentrate (de exemplu 1 milion u. dizolvate în mai puţin de 5 ml), injectate intramuscular, sînt dureroase; injectarea intravenoasă poate fi urmată de reacţii flebitice locale. Injectarea intrarahidiană de doze mari, în soluţie concentrată, provoacă fenomene de iritaţie meningială, chiar convulsii (nu trebuie depăşite 30 000 u.i. o dată, dizolvate în cel puţin 10 ml).

Penicilina G administrată oral se absoarbe în proporţie mică, fiind în mare parte *distrusă de sucul gastric acid* şi inactivată de flora intestinală. Se absoarbe bine de la locul injectării intramusculare — doza de 300 000 u.i. realizează la 30 minute de la injectare concentraţia san-

Scanned with OKEN Scanner

guină maximă, de 3—5 u/ml; activitatea antibacteriană se menţine circa 5 ore (mai mult după dozele mai mari). Se leagă în proporţie de 60—65% de proteinele plasmatice. Volumul aparent de distribuţie este aproximativ 20 l. Trece în cantităţi mici în LCR, dar cînd meningele sînt inflamate poate realiza concentraţii terapeutice la acest nivel. Eliminarea se face repede, predominant pe cale renală şi, în oarecare măsură, prin bilă; mici cantităţi se elimină prin salivă şi lapte. După injecţia intramusculară, antibioticul se elimină 60—90% prin urină, sub formă activă (concentraţiile urinare sînt foarte mari), în majoritate în prima oră. Timpul de înjumătăţire prin eliminare, la adultul normal, este de 30 minute. Valoarea *clearance*-ului renal este apropiată de aceea a fluxului plasmatic renal. Eliminarea se face 10% prin filtrare glomerulară şi 90% prin secreţie tubulară (cu o capacitate secretorie maximă de 3 milioane u/oră). Secreţia poate fi interferată de alţi acizi organici — probenecidul, de exemplu, scade eliminarea penicilinei, crescîndu-i nivelul sanguin. La nou-născuţi *clearance*-ul renal este mai mic, timpul de înjumătăţire fiind de 84 minute; la copilul de 3—4 ani eliminarea se face însă mai repede decît la adult. În caz de insuficienţă renală, ritmul de eliminare scade — la anurici timpul de înjumătăţire creşte la 10 ore. Totuşi tendinţa de acumulare este mică, deoarece epurarea este preluată în mare măsură de ficat, care inactivează 7—10% din cantitatea de antibiotic în fiecare oră.

Penicilan G se dozează în *unităţi:* 1 unitate internaţională, care corespunde activităţii a 0,6 mcg substanţă standard internaţional, împiedică dezvoltarea tulpinii Oxford de stafilococ auriu cultivată în 50 ml bulion, sau produce o zonă de inhibiţie de 24 mm a culturii pe geloză.

Penicilina G se foloseşte sub formă de *săruri de sodiu, potasiu* sau *calciu,* prezentîndu-se ca o pulbere cristalină, foarte solubilă în apă. Nucleul penicilinei este labil, fiind distrus sub influenţa căldurii alcoolului, metalelor grele, acizilor şi bazelor puternice, a substanţelor oxidante sau reducătoare. Antibioticul se dizolvă înainte de întrebuinţare în soluţie izotonă clorurată sau glucozată şi se ţine la rece (este stabil în soluţie, la rece, timp de 7 zile). Calea de administrare obişnuită este cea intramusculară, iar dozele variază între 600 000 u. şi milioane de u. pe zi, fracţionat, la 2—8 ore interval (12 ore în caz de insuficienţă renală severă). La nevoie se poate introduce intravenos. De asemenea, poate fi injectat intrarahidian.

Datorită acţiunii rapide şi intense, penicilina G este avatajoasă în *infecţiile acute* şi în *infecţiile grave* cu germeni sensibili. Antibioticul este de ales în infecţiile pneumococice: pneumonie (500 000—1 milion u. intramuscular la fiecare 6 ore), empiem, meningită (2 milioane unităţi la fiecare 2 ore, timp de 2 săptămîni) etc. Infecţiile cu Streptococcus pyogenes (beta-hemolitic) reprezintă o altă indicaţie majoră: faringita,

Scanned with OKEN Scanner

scarlatina (200 000—400 000 u. la 6 ore), meningita (2 milioane u. la fiecare 2 ore, 2 săptămîni), pneumonia (2,5 milioane u. la 6 ore), otita medie acută şi mastoidita (400 000—600 000 u. la 4 ore), meningita (4 milioane u. intravenos la fiecare 6 ore, 4 săptămîni), conjunctivita (aplicarea locală de unguent cu penicilină, eventual administrare sistemică). În endocardita cu Streptococcus viridans (alfa-hemolitic) se utilizează penicilina G numai dacă germenii se dovedesc sensibili la antibiotic, iar în endocardita cu enterococ se recomandă asociaţia penicilină G — streptomicină. În infecţiile meningococice — meningococemie, meningită etc. — este de asemenea antibioticul de ales (2 milioane u. intravenos la fiecare 2 ore, 2 săptămîni). O indicaţie majoră a penicilinelor este infecţia sifilitică — penicilina G fiind avantajoasă în sifilisul florid (400 000 u. intramuscular, la fiecare 6 ore, 300 000 u./kg doză totală). Alte aplicaţii importante sînt actinomicoza (10 milioane u./zi, 6 săptămîni), antraxul, gangrena gazoasă, tetanosul (5—10 milioane u./zi, 2 săptămîni); antibioticul este util şi în infecţiile cu Listeria, Pasteurella multocida şi în erizipeloid. Penicilina G sterilizează purtătorii de b. difteric (2 milioane u./zi, 12 zile).

b) **Penicilinele de depozit** sau *retard* sînt preparate greu solubile, care se absorb lent de la locul injecţiei intramusculare, avînd *acţiune prelungită.* Ele sînt de ales în *infecţiile cronice,* de exemplu în sifilis, sau pentru *profilaxia* infecţiilor streptococice ale gîtului şi reumatismului poliarticular acut. Deoarece acţiunea nu este rapidă şi concentraţiile sanguine sînt relativ mici, nu sînt potrivite pentru tratamentul infecţiilor acute sau al infecţiilor grave.

Procain penicilina G (*procain penicilline G*), sare cristalină a penicilinei G cu procaina, se foloseşte sub formă de suspensie apoasă sau suspensie uleioasă, injectabile intramuscular. După injectarea a 300 000 u., în suspensie apoasă, concentraţia plasmatică maximă — 1—1,5 u/ml — se realizează la 1—5 ore, apoi scade treptat, ajungînd după 24 ore în jurul a 0,2 u/ml. Este indicată în tratamentul infecţiilor de gravitate medie, cu germeni foarte sensibili (pneumococ, streptococ piogen), dozele obişnuite fiind de 1,2—2,4 milioane u. o dată pe zi. În gonoree se injectează o singură doză de 2,4 sau 4,8 milioane u. (eventual asociind probenecid); în formele complicate sînt necesare 4,8 milioane u. zilnic, timp de cel puţin 5 zile. În sifilis se injectează 600 000—900 000 u. zilnic, 10 zile (în neurosifilis 15 zile, repetînd eventual cura după 6—12 luni, în funcţie de rezultatul analizei LCR). Procain penicilina G este utilă şi pentru profilaxia gonoreei (2,4 sau 4,8 milioane u. o dată) şi a sifilisului (4,8 milioane u. intramuscular, în primele 48 de ore de la contact — este necesară testarea serologică lunară timp de 4 luni). De asemenea, este folosită pentru profilaxia endocarditei bacteriene subacute, la bolnavii cu leziuni valvulare supuşi unor intervenţii chirurgi-

Scanned with OKEN Scanner

cale (se injectează 600 000—1,2 milioane u. cu 2—3 ore înaintea extracţiilor dentare, amigdalectomiei, operaţiilor pe tractul genito-urinar sau pe intestin).

Preparatul *efitard*+ asociază penicilină G potasică (care are acţiune rapidă şi de scurtă durată) cu procain penicilină G (cu acţiune lentă şi durabilă).

Benzatin benzilpenicilina (*benzathine benzylpenicilline, moldamin*+, *extencilline*), o sare a penicilinei G cu dibenziletilendiamina, este un alt preparat retard, injectabil intramuscular în suspensie apoasă. După injectarea a 1,2 milioane u., concentraţia plasmatică maximă, de 0,15—0,20 u./ml, este realizată la 6—12 ore; după 24 ore concentraţia se menţine la circa 0,15 u./ml, iar după 2 săptămîni nivelul este de 0,03 u./ml. Este utilizată în tratamentul faringitei streptococice, unde obişnuit este suficientă o singură doză de 1,2 milioane u. În tratamentul sifilisului se recomandă 3 injecţii a 2,4 milioane u., la intervale de o săptămînă (procain-penicilina este însă de preferat). Este avantajoasă pentru profilaxia reumatismului poliarticular acut — cîte 1,2 sau 2,4 milioane u. o dată pe lună, pe toată perioada adolescenţei la copii, timp de 5 ani la adult.

Benzatin benzilpenicilina provoacă mai rar decît alte peniciline reacţii alergice — frecvenţa este de circa 0,3%. Aspectul obişnuit este cel de boala serului. Dezavantajul principal constă în menţinerea îndelungată — cîteva luni — a manifestărilor clinice.

c) **Penicilinele active pe cale orală** sînt insolubile în mediu gastric şi *nu sînt distruse de acidul clorhidric;* se dizolvă în porţiunea incipientă a intestinului, unde se absoarbe parţial. Realizează concentraţii sanguine relativ mici, fapt pentru care sînt indicate numai în *infecţiile uşoare sau moderate* (angină streptococică etc.); de asemenea pot fi utile în *scop profilactic.*

Fenoximetilpenicilina (*phenoximethylpenicillin, penicilină V*+) este o penicilină care se obţine prin biosinteză dirijată. Administrată oral, în doză de 250 000 u., realizează concentraţii plasmatice de circa 1 u./ml. Este indicată pentru tratamentul faringitei streptococice (200 000—400 000 u. la fiecare 6—8 ore) şi al anginei cu fuzospirili (400 000 u. la 6 ore). De asemenea este utilă pentru profilaxia reumatismului poliarticular acut (200 000 u. la fiecare 12 ore), dar penicilinele injectabile retard sînt preferabile (necesitatea administrării orale, frecvente şi regulate, timp îndelungat, face dificilă cooperarea bolnavului).

Reacţiile alergice sînt relativ rare (0,3%) şi obişnuit benigne (deşi nu sînt excluse şi reacţii severe). Uneori, mai ales la dozele mari, pot apărea greaţă, vomă şi diaree. Suprainfecţiile cu germeni rezistenţi, la nivelul intestinului şi al căilor aeriene superioare, survin la circa 1% din bolnavii trataţi cu fenoximetilpenicilină.

Scanned with OKEN Scanner

Feneticilina (*phenethicilline*), o altă penicilină activă pe cale orală, are proprietăţi asemănătoare fenoximetilpenicilinei.

d) **Penicilinele active faţă de stafilococii penicilinazosecretori** au molecula invulnerabilă la acţiunea penicilinazei. Sînt eficace în *infecţiile stafilococice rezistente la penicilina G.* Nu trebuie folosite atunci cînd germenii sînt sensibili la penicilina G, deoarece sînt mai puţin active decît aceasta. Există un număr crescînd de tulpini de stafilococi care nu pot fi omorîţi nici de penicilinele rezistente la penicilinază — mecanismul rezistenţei microbiene în acest caz nu este cunoscut.

Meticilina+ (*meticilline, celbenin*), dimetoxifenilpenicilina obţinută prin semisinteză, este activă faţă de stafilococii penicilinazo-secretori. Se administrează intramuscular sau intravenos (este ineficace pe cale orală, deoarece este distrusă de acidul clorhidric din stomac). După injectarea intramusculară a 1 g, realizează concentraţia sanguină maximă, de 10 mcg/ml, la 30—60 minute; se leagă 40% de proteinele plasmatice. Se elimină urinar repede, în majoritate ca atare, într-un mod asemănător penicilinei G; se elimină şi prin bilă. Timpul de înjumătăţire prin eliminare este de 30 minute.

Reacţiile adverse sînt similare celor provocate de celelalte peniciline, mai frecvente fiind cele alergice. S-au semnalat, rareori, o nefrită interstiţială (însoţită obişnuit de eozinofilie şi erupţii cutanate) sau deprimarea măduvei hematopoietice. Injecţiile sînt dureroase.

Se foloseşte meticilina sodică, în soluţie proaspăt preparată (nu se amestecă cu alte medicamente, incompatibilităţile fiind multiple). Dozele recomandate sînt de 1 g intramuscular la 4—6 ore sau 1 g intravenos la 6 ore (în infecţiile foarte grave se injectează 8—12 g/zi, fracţionat la intervale de 3 ore). La copiii mici (sub 20 kg) se injectează intramuscular 25 mg/kg la fiecare 6 ore.

Oxacilina+ (*oxacilline, bristopen, rezistopen*), o izoxazolilpenicilină obţinută prin semisinteză, este eficace faţă de stafilococii penicilinazosecretori, potenţa fiind ceva mai mare decît a meticilinei. Relativ rezistentă la acidul clorhidric, se absoarbe repede dar incomplet din intestin — concentraţia plasmatică maximă, de 5—10 mcg/ml, se obţine la o oră de la administrarea a 1 g pe cale orală. În cazul injectării intramusculare se realizează concentraţii mai mari — circa 15 mcg/ml pentru doza de 1 g. Se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice (90—95%). Se elimină prin rinichi şi bilă, timpul de înjumătăţire plasmatică fiind de 30 minute.

Oxacilina sodică se administrează de preferinţă intramuscular sau intravenos, 2—12 g/zi la adulţi, 50 mg/kg şi zi la copii, fracţionat la 6 ore. Pentru infecţiile uşoare sau moderate se foloseşte calea orală, 250—500 mg la intervale de 6 ore (pe nemîncate).

Scanned with OKEN Scanner

Cloxacilina+ (*cloxaciline*) şi **dicloxacilina** (*dicloxacillin*) sînt alte izoxazolilpeniciline rezistente la penicilinază. Au proprietăţi asemănătoare oxacilinei, dar se absorb mai bine din intestin (mai ales cînd sînt administrate pe nemîncate). Dicloxacilina are o potenţă mai mare decît oxacilina şi cloxacilina.

Cloxacilina sodică se administrează oral, la fiecare 6 ore cîte 250—500 mg (în funcţie de gravitatea infecţiei); dozele la copii (sub 20 kg) sînt de 50 mg/kg şi zi (fracţionat la 6 ore). Dicloxacilina sodică se administrează de asemenea oral, 250—500 mg la 6 ore; pentru copii sub 40 kg doza zilnică este de 25—50 mg/kg (fracţionat la 6 ore). Deoarece realizează niveluri sanguine mijlocii, sînt de ales în infecţiile uşoare sau moderate cu stafilococi secretori de penicilinază, unde sînt superioare oxacilinei (pentru infecţiile severe sînt de ales alte peniciline active, injectabile).

Nafcilina (*nafcilline*) este tot o penicilină semisintetică eficace în stafilocociile rezistente la penicilina G. Absorbţia intestinală este variabilă. Se acumulează în ficat şi se elimină în mare parte prin bilă. Se administrează oral sau parenteral, în aceleaşi doze ca oxacilina.

a) **Penicilinele cu spectru larg** sînt derivaţi semisintetici activi faţă de un număr mare de germeni Gram-pozitiv şi negativ.

Ampicilina+ (*ampicilline, binotal, penbritin*), alfa-aminobenzilpenicilina, este foarte activă faţă de Haemophilus influenzae (există însă şi tulpini rezistente) şi Streptococcus viridans. De asemenea sînt sensibili meningococul, pneumococul, gonococul şi Listeria monocytogenes. În general cocii Gram-pozitiv sensibili la penicilină G sînt ceva mai puţin sensibili la ampicilină, dar enterococii sînt mai sensibili. Stafilococii penicilinazo-secretori sînt rezistenţi. E. coli, Pr. mirabilis, Salmonella şi Shigella, iniţial foarte sensibili, au dezvoltat cu timpul un număr mare de tulpini rezistente.

Ampicilina este relativ rezistentă la acidul clorhidric şi se absoarbe bine din intestin — doza de 0,5 g oral realizează, după 2 ore, concentraţia plasmatică maximă, de 3 mcg/ml. Aceeaşi doză injectată intramuscular realizează, după o oră, concentraţia plasmatică maximă, de 7 mcg/ml; timpul de înjumătăţire este de 90 minute. Eliminarea se face predominant renal — insuficienţa renală prelungeşte considerabil timpul de înjumătăţire (este necesară lărgirea intervalului între doze). Cantităţi apreciabile se elimină şi prin bilă (intră în circuitul enterohepatic).

Antibioticul provoacă deseori (8—10%) erupţii cutanate alergice, de obicei maculo-papulare. Frecvenţa erupţiilor este mult crescută (60%) la bolnavii cu mononucleoză infecţioasă, în insuficienţa renală şi în caz de hiperuricemie (în aceste situaţii se presupune că patogenia reacţiilor cutanate este toxică şi nu alergică). Uneori survine diaree (mai ales la

Scanned with OKEN Scanner

copii). S-au semnalat cazuri rare de agranulocitoză, cu monocitoză periferică și histiocitoză medulară.

În infecțiile ușoare sau moderate ampicilina se administrează oral, 2—4 g/zi (fracționat la 6 ore). În infecțiile severe se injectează intramuscular sau intravenos (ampicilină sodică), 4—8 g/zi. Dozele recomandate la copii sînt de 50—200 mg/kg; în meningită sînt necesare 200—400 mg/kg și zi, parenteral (fracționat, la 6 ore).

Ampicilina este antibioticul de ales în infecțiile cu tulpini sensibile de Haemophilus influenzae — otite, faringite, osteomielite și mai ales meningite, la copii. Rezultate bune se obțin în infecțiile urinare cu E. coli și Pr. mirabilis (tulpini sensibile). Alte indicații sînt infecțiile cu tulpini sensibile de Salmonella și Shigella.

Hetacilina (*hetacilline*) și **pivampicilina** (*pivampicilline*) se transformă în organism în ampicilină, avînd proprietăți similare acesteia.

Amoxicilina (*amoxicilline*), o penicilină semisintetică înrudită chimic cu ampicilina, se absoarbe mai bine din intestin și realizează concentrații active în sînge ceva mai durabile. Spectrul antimicrobian este asemănător ampicilinei. Se administrează oral, 250—500 mg de 3 ori/zi.

Carbenicilina (*carbenicilline, geopen, pyopen*) este o penicilină cu spectru larg, *rezervată infecțiilor cu Pseudomonas aeruginosa* (pneumonie, infecții urinare, arsuri infectate) și tulpini indol-pozitiv de Proteus (meningite). În infecțiile severe cu Pseudomonas este avantajoasă asocierea cu gentamicină (cele două antibiotice nu se amestecă în aceeași seringă). Dezvoltă repede rezistență, mai ales dacă se administrează în doze mici.

Carbenicilina nu se absoarbe din intestin. Injectată intramuscular, în doză de 1 g, realizează în 1—2 ore concentrația plasmatică maximă, de 15—20 mcg/ml; injectarea intravenoasă realizează concentrații mai mari. Se leagă 50% de proteinele plasmatice. Timpul de înjumătățire este de circa o oră, dar este prelungit în insuficiența hepatică și insuficiența renală. Se elimină în majoritate prin urină.

Reacțiile adverse sînt cele obișnuite penicilinelor. În plus s-au semnalat accidente hemoragice, datorite probabil inhibării agregării plachetare.

Carbeniciclina disodică se injectează intramuscular, dozele necesare în infecțiile grave, la adulți, fiind de 25—30 g/zi, fracționat la 4 ore interval. La nevoie se injectează intravenos 2—2,5 g la fiecare 2 ore. În caz de insuficiență renală severă nu trebuie depășite 2 g intramuscular, la intervale de 8—12 ore. În infecțiile grave, la copiii mici, se recomandă 400—500 mg/kg și zi. Costul acestui antibiotic este foarte ridicat.

Carindacilina (*carindacilline*) indanil-esterul carbenicilinei, se absoarbe în parte din intestin, fiind activă pe cale orală. Realizează concentrații

Scanned with OKEN Scanner

plasmatice relativ mici (nu poate fi folosită în infecţii severe). Se elimină prin urină sub formă de carbenicilină activă, fiind indicată în infecţiile urinare cu Proteus, Ps. aeruginosa şi E. coli. Doza uzuală la adult este de 500 mg-l g oral, la fiecare 6 ore. Gustul este neplăcut, poate provoca greaţă şi vomă.

39.1.2. CEFALOSPORINELE

Cefalosporinele sînt *antibiotice beta-lactaminice* care cuprind în moleculă *acidul 7-aminocefalosporanic*. Nucleul de bază este *rezistent la penicilinază*, dar este hidrolizat de cefalosporinază, o beta-lactamază produsă de unii germeni Gram-negativ (Pseudomonas, Enterobacter, Proteus indol-pozitiv, Serratia). Spectrul antibacterian este mai larg decît al penicilinelor. Acţiunea, de tip *bactericid*, se datoreşte împiedicării formării peretelui celulelor microbiene. Compuşii utilizaţi terapeutic sînt derivaţi semisintetici ai cefalosporinelor naturale.

Cefalotina (*cefalotine, keflin*) este un derivat semisintetic al *cefalosporinei C*. Spectrul antimicrobian cuprinde germeni Gram-pozitiv (inclusiv stafilococii rezistenţi la penicilină G) şi Gram-negativ. Sînt foarte sensibili streptococii, stafilococii, pneumococii, gonococii, meningococii, Cl. perfringens, C. diphteriae, B. subtilis, Listeria monocytogenes, Actinomyces israeli, care pot fi omorîţi la concentraţii de antibiotic de 0,004 mcg/ml. Salmonella, Shigella, Pr. mirabilis, Klebsiella şi parte din tulpinile de E. coli şi H. influenzae necesită concentraţii de 1—16 mcg/ml pentru a fi distruse.

În condiţii clinice, cefalotina (ca şi alte cefalosporine) este antibioticul de ales în *infecţiile cu Klebsiella*. De asemenea poate fi utilă în infecţiile cu tulpini sensibile de E. coli şi Pr. mirabilis. Alte indicaţii sînt stafilocociile rezistente la penicilină G, ca şi infecţiile cu germeni sensibili la aceasta, atunci cînd bolnavii sînt alergici la peniciline (deşi există uneori posibilitatea alergiei încrucişate la cele 2 tipuri de antibiotic). Fiind injectabilă, cefalotina este avantajoasă mai ales în infecţiile grave.

Cefalotina şi celelalte cefalosporine provoacă relativ frecvent — circa 5% — *reacţii alergice*, rareori şoc anafilactic. La mulţi bolnavi (40%), testul Coombs direct este pozitiv, dar hemoliza survine rareori. S-au semnalat cazuri rare de afectare renală — nefrită interstiţială (probabil alergică) sau necroză tubulară (mai ales la dozele mari, la bolnavii azotemici sau în cazul asocierii cu gentamicină). De asemenea, pot apărea tulburări hepatice (cresc transminazele serice şi fosfataza alcalină) şi tulburări neuropsihice. Există posibilitatea dezvoltării de suprainfecţii cu germeni rezistenţi (mai ales Gram-negativ). Antibioticul are acţiune

Scanned with OKEN Scanner

iritantă locală — injecţiile intramusculare sînt dureroase, iar cele intravenoase pot fi cauză de flebită sau tromboflebită.

Absorbţia intestinală a cefalotinei este necorespunzătoare. Injectată intramuscular, în doză de 1 g, realizează concentraţia plasmatică maximă, de circa 20 mcg/ml, în 30 minute. Se leagă în proporţie de aproximativ 60% de proteinele plasmatice. Nu trece practic în LCR. Timpul de înjumătăţire este de 30—50 minute. Epurarea se face prin eliminare renală (60—80%) şi prin metabolizare hepatică. Majoritatea antibioticului este secretat tubular, sub formă nemodificată, realizînd concentraţii mari în urină (0,5—5 mg/ml). Insuficienţa renală favorizează acumularea (este necesară creşterea intervalelor între doze).

Cefalotina se *injectează intramuscular*, 1 g la 6 ore în infecţiile moderate, la 3 ore în cele grave; în cazuri extreme se poate injecta intravenos cîte 1 g la fiecare 2 ore. Dozele uzuale la copii sînt de 40—80 mg/kg şi zi (fracţionat, la 6 ore).

Cefaloridina (*cefaloridine, ceporin*), o altă *cefalosporină injectabilă*, este mai activă (la greutate) decît cefalotina şi mai puţin iritantă local (injecţiile intramusculare sînt mai puţin dureroase). Dezavantajul principal constă în *toxicitatea renală mare* — dozele mari provoacă frecvent necroză tubulară acută. Este contraindicată la bolnavii cu insuficienţă renală (poate fi folosită la cei sub dializă cronică). Doza maximă permisă la adultul cu funcţia renală normală este de 4 g/zi.

Cefazolina (*cefazoline*) este ceva mai activă faţă de bacilii Gram-negativ. Se administrează *parenteral*, realizînd concentraţii sanguine mai mari şi mai durabile decît cefalotina. Insuficienţa renală îi creşte mult timpul de înjumătăţire — este necesară micşorarea dozelor şi mărirea intervalelor dintre ele. Nu este nefrotoxică.

Cefalexina (*cefalexine, ceporex, keflex, keforal*) este o cefalosporină *activă oral*. Nu este inactivată de acidul clorhidric din stomac şi se absoarbe din intestin, doza de 500 mg realizînd, după o oră, concentraţia plasmatică maximă, de 15—20 mcg/ml. Se leagă puţin de proteinele plasmatice. Timpul de înjumătăţire este de circa 40 minute. Se elimină repede prin secreţie tubulară, în majoritate sub formă neschimbată, realizînd concentraţii urinare mari. Poate provoca reacţii alergice, greaţă, vomă şi diaree, disbacterie intestinală. Este indicată în continuarea tratamentului cu cefalosporine injectabile. De asemenea este utilă în tratamentul infecţiilor urinare cu germeni rezistenţi la antibioticele de primă alegere. Dozele uzuale sînt de 250—500 mg la 6 ore, pentru adult şi 25—50 mg/kg şi zi, pentru copii.

Cefradina (*cefradine*) *şi* **cefaloglicina** (*cefaloglycine*) sînt alte *cefalosporine orale*, cu proprietăţi asemănătoare cefalexinei.

Scanned with OKEN Scanner

39.2. ERITROMICINA ŞI ALTE ANTIBIOTICE ÎNRUDITE

39.2.1. ERITROMICINA (ANTIBIOTICE MACROLIDICE)

Eritromicina (*erythromicine*), antibiotic obţinut din culturile de *Streptomyces erythreus*, este o glicozidă cu *structură macrolidică* (macrociclolactonică).

Acţiunea este bacteriostatică sau bactericidă în funcţie de concentraţie şi de specia microbiană. Germenii Gram-pozitiv sînt în general foarte sensibili. Antibioticul este eficace în pneumonia pneumococică, în stafilococii, inclusiv cele rezistente la penicilina G (este avantajoasă şi la bolnavii alergici la peniciline), în infecţiile streptococice produse de Streptococus pyogenes — faringite (mai ales cînd sînt asociaţi stafilococi penicilinazosecretori), scarlatină, erizipel. Realizează eradicarea la purtătorii de bacil difteric. Alte indicaţii sînt tetanosul (asociat antitoxinei) şi pneumonia cu Mycoplasma (tetraciclina este însă preferată, deoarece sterilizează mai eficient purtătorii). Eritromicina poate fi utilă şi în unele infecţii urinare cu E. coli şi Kl. pneumoniae, Pr. mirabilis, Pseudomonas şi Serratia (urina trebuie alcalinizată).

Efectul antimicrobian se datoreşte inhibării sintezei proteinelor la nivelul celulelor bacteriene. Antibioticul se fixează reversibil de subunităţile ribozomiale 50 S, împiedicînd transferul lanţului peptidil-ARN$_t$ de pe un locus al ribozomului pe altul, unde se găseşte complexul aminoacil-ARN .

Germenii microbieni — stafilococii şi, în mai mică măsură, streptococii şi pneumococii — pot deveni rezistenţi la eritromicină, probabil datorită unor mutaţii, cu modificarea ribozomilor. Rezistenţa este încrucişată între diferitele antibiotice macrolidice şi uneori cu lincomicina.

Eritromicina este lent inactivată de sucul gastric. Administrată oral sub forme enterosolubile (*erythromid*), se absoarbe din intestin, atingînd concentraţia sanguină maximă în 1—4 ore (prezenţa alimentelor în stomac întîrzie absorbţia). Administrarea repetată de 250 mg la fiecare 6 ore realizează concentraţii serice de 1—2 mcg/ml. Timpul de înjumătăţire este de circa 90 minute, concentraţiile sanguine eficace menţinîndu-se cel mult 6 ore. Difuzează bine în ţesuturi (inclusiv în lichidul pleural, peritoneal şi umoarea apoasă a ochiului); realizează concentraţii mari în plămîni, ficat şi splină. Concentraţiile în creier şi LCR sînt mici, dar la bolnavii cu meningită antibioticul trece mai bine în LCR, realizînd deseori concentraţii eficace la acest nivel. Se elimină în cantităţi mici prin urină (folosirea în insuficienţa renală nu pune probleme) şi în proporţie mare prin bilă, unde realizează concentraţii active mari.

Scanned with OKEN Scanner

Eritromicina este în general bine suportată. Reacţiile alergice — febră, erupţii cutanate, eozinofilie — sînt rare. Ocazional pot apărea fenomene de iritaţie gastrică şi stomatită.

Eritromicina se administrează oral, 1—4 g/zi, fracţionat la 6 ore. Dozele pentru copii sînt de 50—100 mg/kg şi zi.

Eritromicina stearat (*erythrocin*), **eritromicina propionat** (*eritromicină propionil*$^+$) şi **eritromicina estolat** (*ilosone*) sînt esteri ai eritromicinei relativ rezistenţi la sucul gastric acid, care se absorb în proporţie mai mare decît eritromicina din intestin. După administrarea orală de 500 mg eritromicină estolat (sarea laurilsulfat a propionil eritromicinei) se realizează în 2 ore o concentraţie plasmatică de circa 3 mcg/ml. Aceşti esteri au aceleaşi indicaţii ca eritromicina, faţă de care sînt mai eficace pe cale orală.

Eritromicina propionat şi estolat pot provoca o *hepatită colestatică* caracteristică, care apare la 10—20 zile de la începerea tratamentului şi se manifestă prin icter cu greaţă şi vomă, dureri abdominale, febră, leucocitoză, eozinofilie, creşterea valorilor bilirubinemiei şi transaminazelor serice. Oprirea tratamentului face să dispară simptomele în cîteva zile (deşi în cazuri rare ele se pot prelungi). Tulburarea, de natură alergică, este independentă de doză şi survine numai la repetarea tratamentului. Eritromicina propionat şi estolat sînt contraindicate la hepatici.

Eritromicina etilsuccinat (*erythroped, erythrocin IM*) este alt ester care se absoarbe bine cînd este administrat pe cale orală (mai ales pe nemîncate), realizînd concentraţii sanguine mari şi relativ prelungite. Poate fi folosită şi în injecţiile intramusculare (dar acestea sînt dureroase, mai ales pentru dozele mari).

Eritromicina lactobionat$^+$ (*erythrocin IV*) este un preparat *injectabil intravenos*, indicat la bolnavii care nu suportă medicaţia orală sau în infecţiile severe (realizează concentraţii sanguine mari). Dozele recomandate sînt de 250 mg — 1 g, la fiecare 4—6 ore. Printre infecţiile grave care pot fi tratate cu acest antibiotic sînt meningita pneumococică şi endocardita subacută cu streptococ viridans sau cu enterococ.

Spiramicina (*spiramycine*), **oleandomicina** (*oleandomycine*) şi **troleandomicina** (*troleandomycine, TAO*) sînt alte antibiotice macrolidice, cu proprietăţi asemănătoare eritromicinei. Nu au avantaje faţă de aceasta şi sînt folosite limitat.

39.2.2. LINCOMICINA ŞI CLINDAMICINA

Lincomicina (*lincomycine, lincocin*), un antibiotic produs de *Streptomyces lincolnensis*, este deosebită structural de eritromicină, dar are proprietăţi asemănătoare.

Scanned with OKEN Scanner

Este bacteriostatic activ, mai ales faţă de cocii şi bacilii Gram-pozitiv. În condiţii clinice s-a dovedit eficace în infecţiile stafilococice (cu tulpini sensibile), streptococice (celulite, erizipel), la purtătorii de b. difteric, în actinomicoză. Rezultate foarte bune se obţin în osteomielita cu coci Gram-pozitiv (antibioticul se acumulează în oase), ca şi în infecţiile intestinale sau alte infecţii cu Bacteroides.

Mecanismul de acţiune este similar eritromicinei şi cloramfenicolului — inhibă sinteza proteinelor bacteriene prin legarea de subunităţile ribozomiale 50 S. Deoarece acţionează competitiv la acest nivel, asocierea acestor antibiotice nu este avantajoasă.

Lincomicina poate dezvolta rezistenţă, mai ales din partea pneumococilor şi streptococilor. Germenii deveniţi rezistenţi la eritromicină pot fi rezistenţi şi la lincomicină, dar inversul nu este valabil. Unele tulpini de stafilococi sînt rezistente, în acelaşi timp, la meticilină, eritromicină şi lincomicină.

Lincomicina administrată oral provoacă frecvent diaree, de obicei benignă, dar care poate prezenta uneori aspecte grave, de colită pseudomembranoasă (au fost semnalate cîteva cazuri mortale); mai rar survin greaţă, vomă, stomatită, prurit anal şi vulvar. Ocazional pot apărea reacţii alergice, rareori şoc anafilactic. Injectarea este urmată rareori de leucopenie şi trombocitopenie. Injectarea intravenoasă rapidă poate fi cauză de stop cardiac.

Lincomicina se absoarbe parţial din intestin, realizînd concentraţii sanguine active timp de 6—8 ore. În cazul injectării, efectul este mai durabil — 8—12 ore. Se distribuie în toate ţesuturile, ajunge în cantităţi mari în oase, dar concentraţiile realizate în LCR şi în creier sînt mici. Se elimină în majoritate prin bilă, sub formă activă, mai puţin prin urină. Insuficienţa hepatică favorizează acumularea.

Se administrează oral (pe stomacul gol), 2 g/zi (fracţionat la 6—8 ore) pentru adult, 40—60 mg/kg şi zi la copii. Se poate injecta intramuscular sau în perfuzie intravenoasă, 600 mg la 8—12 ore pentru adult, 10—20 mg/kg şi zi la copii.

Clindamicina (*clindamycine, dalacine*), un derivat de lincomicină, are proprietăţi asemănătoare acesteia. Se absoarbe mai bine din intestin (chiar atunci cînd se administrează pe stomacul plin), realizînd concentraţii sanguine superioare. Reacţiile adverse sînt similare. Este indicată în infecţii cu coci Gram-pozitiv, bacili Gram-pozitiv şi germeni anaerobi. S-au semnalat rezultate bune în infecţiile cu Bacteroides (cu excepţia celor care interesează sistemul nervos central), streptococi anaerobi (mai ales infecţii post partum şi post abortum), în osteomielita stafilococică şi în actinomicoză. Se administrează obişnuit oral, dozele uzuale fiind de 1 g/zi la adult (fracţionat la 6 ore) şi 15 mg/kg şi zi la copii (mai ales în infecţiile severe). În cazurile grave se poate administra parenteral.

Scanned with OKEN Scanner

39.2.3. NOVOBIOCINA, VANCOMICINA ŞI ALTE ANTIBIOTICE DE REZERVĂ ÎN STAFILOCOCII

Novobiocina+ (*novobiocine*), antibiotic cu structură glicozidică, are spectrul îngust, cuprinzînd majoritatea cocilor Gram-pozitiv (cu excepţia unor tulpini rezistente de stafilococi şi a enterococilor) şi unele tulpini de proteu. Acţiunea bacteriostatică sau bactericidă se datoreşte inhibării sintezei ARN (antibioticul formează complexe cu ionii de magneziu, indispensabili multor reacţii enzimatice). Dezvoltă repede rezistenţă, dar stafilococii rezistenţi la alte antibiotice sînt de obicei sensibili la novobiocină.

Reacţiile adverse sînt frecvente: icter colestatic sau prin inhibarea glucuroniltransferazei, cu creşterea bilirubinemiei neconjugate (uneori colorarea galbenă a pielii se datoreşte unui metabolit al antibioticului, care poate interfera şi cu dozarea bilirubinei), fenomene alergice (erupţii cutanate, febră, eozinofilie), iritaţie gastrointestinală (greaţă, vomă, diaree), ocazional leucopenie.

Novobiocina se absoarbe bine din intestin. Se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice (95—98%) şi difuzează slab în ţesuturi. Se elimină mai ales prin bilă, mai puţin renal.

Se administrează oral, 1,5—2 g/zi (fracţionat la 8 ore) la adult, 30—50 mg/kg şi zi la copii. Este rezervată stafilocociilor rezistente la alte antibiotice.

Vancomicina (*vancomycine, vancocine*), un antibiotic glicopeptidic, are acţiune bactericidă faţă de germenii Gram-pozitiv, cărora le împiedică formarea peretelui celular (inhibă polimeraza mucopeptidului din compoziţia acestuia). Este potenţial *ototoxică şi nefrotoxică,* mai ales în prezenţa insuficienţei renale (pericol de acumulare); provoacă frecvent tromboflebită la locul injectării. Se injectează intravenos (1 g la fiecare 12 ore la adult, 20 mg/kg şi zi la copii). Este rezervată septicemiilor stafilococice foarte grave şi endocarditei lente (ca alternativă a penicilinei, la bolnavii alergici sau care nu răspund la aceasta).

Pristinamicina (*pristinamycine, pyostacine*) este bactericidă faţă de stafilococi şi bacteriostatică faţă de ceilalţi coci Gram-pozitiv. Poate provoca greţuri şi reacţii alergice. Este rezervată stafilocociilor rezistente la alte antibiotice (preţul este mare).

Virgimicina (*virgymicine, virginiamycin, staphylomycine*) are acţiune bacteriostatică sau bactericidă faţă de cocii Gram-pozitiv, stafilococi (majoritatea tulpinilor au rămas sensibile), ca şi faţă de cocii Gram-negativ, bacilii Gram-pozitiv, Haemophillus şi Mycoplasma. Este bine suportată dar provoacă uneori greaţă, vomă, epigastralgii, diaree. Se administrează oral (la adult 2—4 g/zi fracţionat la 4—6 ore, la copii 50 mg/kg şi zi) sau în aplicaţii locale (pulbere, unguent, colir).

Scanned with OKEN Scanner

Este indicată, ca antibiotic de rezervă (preţul este mare), în infecţiile stafilococice cutanate, osoase, O.R.L. şi pleuropulmonare.

Acidul fusidic (*acide fusidique*), folosit sub formă de sare sodică (*sodium fusidate, fucidine*), este un antibiotic steroid bacteriostatic faţă de cocii Gram-pozitiv şi negativ, cărora le inhibă procesul de sinteză proteică. Dezvoltă repede rezistenţă microbiană. În general bine suportat, provoacă uneori tulburări digestive minore (greaţă, vomă), erupţii cutanate, rareori icter cu afectarea probelor hepatice. Se administrează oral, doza la adult fiind de 1,5—2 g/zi, fracţionat la 6 ore, în timpul meselor. Este rezervat stafilocociilor rezistente la alte antibiotice, mai ales osteomielita (preţul este mare).

39.2.4. SPECTINOMICINA

Spectinomicina (*spectinomycine, spectam, trobicin*) este un antibiotic cu structură de aminociclitol, produs de *Streptomyces spectabilis*. Are acţiune bacteriostatică modestă faţă de o serie de germeni, mai ales Gram-negativ, dar este *foarte activă faţă de majoritatea tulpinilor de Neisseria gonorrhoeae*. Acţiunea se datoreşte inhibării sintezei proteinelor microbiene, prin fixare de subunităţile ribozomale 30 S. Poate dezvolta rezistenţă.

Este în general bine tolerată. Ca reacţii adverse au fost semnalate: durere la locul injectării, urticarie, frison şi febră, vertije, insomnie, diminuarea hemoglobinemiei şi a hematocritului, scăderea *clearance*-ului creatininei, creşterea valorilor SGPT, fosfatazei alcaline şi a azotului ureic sanguin.

Nu se absoarbe din intestin. Injectată intramuscular în doze terapeutice, realizează concentraţii serice maxime, de 100—150 mcg/ml (concentraţiile active in vitro sînt de 1—20 mcg/ml). Se elimină prin urină, unde realizează concentraţii active mari.

Este indicată în infecţiile gonococice rezistente la penicilină G sau la bolnavii cu alergie la aceasta. Se administrează într-o doză unică de 2 g (uretrita gonococică) sau 4 g (proctita gonococică), injectată intramuscular profund.

39.3. STREPTOMICINA, RIFAMPICINA ŞI ALTE ANTIBIOTICE ANTITUBERCULOASE

Streptomicina^{+} (*streptomycine*) este un antibiotic obţinut din culturile de *Streptomyces griseus*. Are structură aminoglicozidică — împreună cu antibioticele din grupa gentamicină-kanamicină face parte din grupa chimică a *aminozidelor* (care au în comun şi o serie de proprietăţi biologice)

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunea este *predominant bactericidă,* dar concentraţiile mici sînt bacteriostatice. Mediul alcalin (pH-ul optim este de 7,8) şi condiţiile aerobiotice favorizează intoxicarea germenilor microbieni. Spectrul antimicrobian este relativ larg. *Mycobacterium tuberculosis este înhibat,* in vitro, la concentraţii de circa 10 mcg/ml (există însă şi tulpini mult mai sensibile); micobacteriile atipice sînt rezistente. În plus sînt sensibile o serie de bacterii Gram-pozitiv şi negativ, printre care importante clinic sînt Streptococcus viridans şi enterococii (parte din tulpini sînt însă rezistente), H. influenzae, Pasteurella tularensis şi pestis, Brucella, unele tulpini de E. coli şi Proteus vulgaris.

Acţiunea antibacteriană se datoreşte inhibării sintezei proteice. Antibioticul se fixează de o proteină specifică (P 10) a subunităţii ribozomiale 30 S, împiedicînd polimerizarea superioară a aminoacizilor şi interferînd cu translaţia corectă a codului genetic. Asocierea cu penicilinele, cefalosporinele sau alte antibiotice care împiedică formarea peretelui microbian este avantajoasă — probabil că acestea uşurează pătrunderea intracelulară a streptomicinei.

Rezistenţa la streptomicină se dezvoltă rapid şi se datoreşte de obicei selecţionării de mutanţi, a căror proteină ribozomială modificată nu mai poate fixa antibioticul. Alteori, factorii responsabili sînt plasmidele, care transferate determină polirezistenţă. Acest tip de rezistenţă se datoreşte deficitului sistemului transportor al streptomicinei în celulele microbiene, sau inactivării enzimatice a antibioticului. Dozele mici şi tratamentul îndelungat favorizează instalarea rezistenţei; asocierea cu alte antibiotice şi chimioterapice, atunci cînd este necesară administrarea îndelungată, întîrzie dezvoltarea rezistenţei.

Streptomicina este relativ toxică (ca şi celelalte antibiotice aminozidice), fiind caracteristică *ototoxicitatea.* Antibioticul interesează componenta vestibulară (leziuni ale nucleilor cohleari ventrali din trunchiul cerebral, leziuni ale terminaţiilor nervoase în cohlee) şi mai puţin componenta auditivă (leziuni centrale şi periferice) a perechii a VIII-a de nervi cranieni. Factorii favorizanţi sînt dozele mari şi mai ales ritmul frecvent al injecţiilor, preexistenţa tulburărilor vestibulo-cohleare, leziunile inflamatorii ale meningelor şi creierului, insuficienţa renală (creşte mult toxicitatea). Tulburările vestibulare survin la circa 25% din bolnavii care au primit 1 g streptomicină zilnic, timp de 2—4 luni. Manifestarea premonitorie este cefaleea, urmează o fază acută cu greţuri, vărsături, tulburări de echilibru, vertij etc., care se menţin 1—2 săptămîni, apoi o fază cronică caracterizată prin ataxie, care durează circa 2 luni, după care se produce lent compensarea (în cîteva luni pînă la 2 ani). Tulburările auditive sînt mai rare — iniţial apar tinitus şi diminuarea percepţiei sunetelor de frecvenţă înaltă (care poate fi decelată numai audiometric), apoi a sunetelor de frecvenţă joasă; surditatea,

Scanned with OKEN Scanner

parţială sau totală, este uneori ireversibilă. Alte fenomene neurologice, ocazionale, sînt parestezиile (de obicei circumoral, la faţă sau la mîini) şi tulburările de vedere (scotoame). Introducerea streptomicinei în peritoneu (cu ocazia intervenţiilor chirurgicale), în doze mai mari de 2 g, poate provoca oprirea respiraţiei prin bloc neuromuscular (este împiedicată eliberarea presinaptică de aceticolină şi membrana postsinaptică este insensibilizată la mediator). Fenomenul este favorizat de asocierea curarizantelor; bolnavii cu miastenie gravă sînt îndeosebi sensibili. Tratamentul constă în asistarea respiraţiei şi injectarea de neostigmină şi săruri de calciu (gluconat de calciu intravenos). Streptomicina este în oarecare măsură nefrotoxică — dozele mari pot provoca oligurie cu albuminurie şi cilindrurie (mai ales dacă urina este acidă). Alte reacţii adverse sînt de natură alergică; ele au o frecvenţă globală de circa 5% şi se manifestă prin erupţii cutanate, prurit, febră, eozinofilie, foarte rar leucopenie (chiar agranulocitoză), trombocitopenie, anemie aplastică.

Streptomicina este o bază organică intens polară, de aceea trece cu greutate prin membrane. Administrată oral, se absoarbe foarte puţin, eliminîndu-se ca atare prin scaun. Injectată intramuscular se absoarbe repede, realizînd în 1—2 ore concentraţia serică maximă — pentru doza de 1 g, 25—30 mcg/ml. Timpul de înjumătăţire plasmatică este de 2—3 ore. Se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 30—35%. Difuzează în mediul extracelular, dar pătrunde puţin în celulele organismului gazdă. Nu poate străbate bariera hematoencefalică, trece în cantităţi mici în LCR, dar realizează concentraţii eficace în pericard, pleură şi lichidul sinovial. Traversează bariera placentară, atingînd în sîngele fetal jumătate din concentraţia din sîngele mamei. Pătrunde în leziunile tuberculoase cavitare. Se elimină prin filtrare glomerulară, 50—60% în 24 ore, realizînd concentraţii urinare în jurul a 1 000 mcg/ml; *clearance*-ul renal este de 30—70 ml/minut. Mici cantităţi se elimină prin bilă. Insuficienţa renală favorizează acumularea, prelungind considerabil timpul de înjumătăţire — este necesară scăderea dozelor şi mărirea intervalelor între ele.

Streptomicina se administrează obişnuit în injecţii intramusculare, cîte 500 mg—1 g la fiecare 12 ore (intervalele se răresc la 24 sau 48 ore în insuficienţa renală); dozele utile la copii sînt de 25—50 mg/kg şi zi. Perfuziile intravenoase se folosesc foarte rar. Injectarea intrarahidiană se face excepţional, doza pentru o dată netrebuind să depăşească 50—100 mg la adult (în 10 ml soluţie salină izotonă, injectat foarte lent) şi 1 mg/kg la copil. Ocazional se pot face injecţii intrapleurale sau instilaţii pe traiecte fistuloase.

Principala indicaţie terapeutică este tuberculoza, unde antibioticul este foarte eficace, dar are numai acţiune supresivă (pentru eradicarea germenilor este necesară intervenţia mecanismelor imunitare). Rezis-

Scanned with OKEN Scanner

tența se dezvoltă repede prin selecționarea mutanților rezistenți, prezenți întotdeauna în populațiile microbiene bogate — dacă streptomicina se administrează ca medicație unică, după 4 luni peste 80% din bolnavi devin rezistenți. De aceea este obligatorie asocierea cu alte chimioterapice antituberculoase, efectul antimcrobian sumîndu-se, iar rezistența fiind mult întîrziată. În tuberculoza pulmonară recentă, schema de tratament, recomandată în țara noastră prevede administrarea de două ori pe săptămînă, sub supraveghere medicală, a 1 g streptomicină, 15 mg/kg izoniazidă și 40 mg/kg etambutol, timp de 3 luni, după care se continuă încă 6 luni cu asociația izoniazidă-etambutol sau izoniazidă-streptomicină. Antibioticul este util și în tuberculoza miliară, meningita tuberculoasă, tuberculoza osoasă și articulară, pleurezia tuberculoasă. Obișnuit se administrează, în perioada de început a tratamentului, doze zilnice de 1 g, apoi cîte 1 g de 2 ori pe săptămînă (în asociație).

Alte indicații sînt endocardita cu streptococ viridans, enterococ (1—2 g/zi, în asociație cu doze mari de penicilină, 4 săptămîni) sau H. influenzae (în asociație cu alte antibiotice), tularemia, cazurile severe de bruceloză (în asociație cu tetraciclina), infecțiile urinare severe cu germeni Gram-negativ sensibili la streptomicină și rezistenți la alte antibiotice.

Rifampicina^{+} (*rifampicine, rifadin, rifampin, rimactane*) este un antibiotic semisintetic din grupa *rifamicinelor* (antibiotice macrociclice produse de *Streptomyces mediterranei*).

Are *acțiune antituberculoasă marcată*, concentrațiile minime inhibitorii față de Mycobacterium tuberculosis *in vitro* fiind de 0,01—5 mcg/ml; sînt afectate și parte din micobacteriile atipice. Rifampicina acționează sinergic cu streptomicina și izoniazida. Spectrul antimicrobian mai cuprinde coci Gram-pozitiv (mai ales stafilococul și gonococul), ca și unii bacili Gram-negativ (E. coli, Pseudomonas, Proteus, Klebsiella), dar sensibilitatea acestora este de obicei moderată.

Acțiunea, predominant bactericidă, se datorește inhibării sintezei proteice la nivelul celulelor bacteriene. Antibioticul se leagă de ARN polimeraza-ADN dependentă, împiedicînd formarea ARNm în etapele inițiale (blochează selectiv faza de inițiere a transcripției genetice).

Rezistența microbiană se dezvoltă repede, ceea ce impune folosirea antibioticului cu judiciozitate. Atunci cînd este necesară administrarea îndelungată — ca de exemplu în tuberculoză — este obligatorie asocierea cu alte substanțe antimicrobiene, pentru a întîrzia apariția rezistenței.

Rifampicina provoacă rareori reacții adverse. Principalele accidente sînt datorite afectării ficatului, care uneori poate prezenta forme severe (s-au semnalat cazuri mortale în proporție de circa 0,03‰). La început

Scanned with OKEN Scanner

apar greață, vomă, diaree, apoi icter cu creșterea bilirubinemiei (predominant conjugată), a transaminazelor și, în măsură mai mică, a fosfatazei alcaline. Fenomenele sînt de regulă reversibile la întreruperea tratamentului. Patogenia poate fi toxică (mai ales la dozele mari) sau alergică (anticorpi antirifampicină prezenți în ser, testul transformării limfoblastice la antibiotic pozitiv). Tulburările hepatice preexistente, alcoolismul, denutriția, vîrsta înaintată, asocierea altor substanțe hepatotoxice (de exemplu izoniazida) sînt factori favorizanți, prezenți aproape totdeauna în cazul formelor severe. Alte reacții adverse, posibile, sînt tulburările digestive de tip iritativ, tulburările nervoase (somnolență, cefale, amețeli, ataxie, confuzie, algii diverse, slăbiciune musculară), fenomenele alergice (de obicei urticarie, dar în cazuri rare hemoliză, hematurie, insuficiență renală, trombocitopenie, leucopenie, anemie, probabil tot de natură alergică). În condițiile administrării intermitente, sau la reluarea tratamentului, s-au semnalat, rareori, stare de rău, mialgii, frisoane, vomă, chiar nefrită acută cu anurie, atribuite de asemenea sensibilizării la antibiotic.

Rifampicina, administrată oral pe stomacul gol (alimentele întîrzie absorbția), în doză de 600 mg, realizează în 2—4 ore concentrația plasmatică maximă, în jurul a 7 mcg/ml (variațiile individuale sînt mari). Timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de 3 ore (mai mult în insuficiența hepatică). Difuzează bine în țesuturi (mai ales în cele bogate în grăsimi), în lichidul pleural și peritoneal; concentrațiile în LCR sînt comparativ mici, dar de obicei suficiente pentru eficacitate. Se elimină în majoritate prin bilă și trece în circuitul enterohepatic, fiind treptat metabolizată prin dezacetilare în ficat — metabolitul este activ dar greu absorbabil, eliminîndu-se mai ușor din intestin. Se produce un grad de inducție a propriilor enzime metabolizante, ceea ce explică diminuarea nivelurilor sanguine de antibiotic după cîteva săptămîni de tratament. Circa 30% se elimină urinar, jumătate sub formă metabolizată. Rifampicina colorează scaunul și urina în roșu.

Există o serie de *interferențe de ordin farmacocinetic* între rifampicină și alte medicamente. Acidul aminosalicilic (PAS) întîrzie absorbția antibioticului (atunci cînd sînt asociate, cele 2 antituberculoase trebuie administrate la interval de cel puțin 8 ore unul de altul). Fenobarbitalul, meprobamatul și alți inductori enzimatici, cresc metabolizarea rifampicinei; de asemenea izoniazida (la inactivatorii lenți ai chimioterapicului). La rîndul său, antibioticul accelerează inactivarea anticoagulantelor cumarinice și mărește catabolismul steroizilor (glucocorticoizi, estrogeni), efect probabil responsabil de antagonizarea anticonceptionalelor. La nivelul eliminării biliare, rifampicina diminuează, prin competiție pentru mecanismul transportor, secreția unor substanțe iodate de contrast și a BSP.

Scanned with OKEN Scanner

Rifampicina trebuie considerată ca un *antibiotic rezervat tuberculozei*, unde este foarte eficace şi permite scurtarea tratamentului. Se foloseşte întotdeauna în asociaţie cu izoniazida, eventual cu etambutolul, fiind indicată în tuberculoza pulmonară, tuberculoza miliară, meningita tuberculoasă, tuberculoza genito-urinară şi în alte localizări ale bolii. În formele recente de tuberculoză este de ales atunci cînd baciloscopia este pozitivă la examen direct (ca tratament iniţial), în situaţiile în care alte tratamente s-au dovedit ineficace şi ca o alternativă a izoniazidei sau a streptomicinei, cînd germenii sînt rezistenţi la acestea. Se administrează oral, dimineaţa pe nemîncate (înainte cu o oră, sau la 2 ore după micul dejun), într-o singură doză zilnică de 600 mg (8—12 mg/kg) la adult, 10—20 mg/kg la copii. Actualmente este considerată mai avantajoasă administrarea intermitentă, cîte 900 mg de 2 ori pe săptămînă (în asociaţie cu izoniazida, 15 mg/kg), timp de 3 luni produce negativarea în culturi a sputei şi a leziunilor pulmonare, practic la toţi bolnavii); în continuare se face un tratament de consolidare, încă 6 luni, cu asociaţia izoniazidă-etambutol (sau streptomicină). Antibioticul poate fi utilizat în cazuri selecţionate de infecţii stafilococice sau gonococice, dar aceste indicaţii trebuie considerate ca de excepţie. Dozele recomandate în stafilocociile severe sînt de 500—600 mg la fiecare 12 ore. De asemenea este avantajos pentru chimioprofilaxia meningocociei la contacţi.

Cicloserina (*cycloserine, tebemicin*$^{+}$) este un antibiotic cu spectru relativ larg, activ faţă de bacilul tuberculos (concentraţia minimă inhibitorie este de circa 100 ori mai mare decît pentru izoniazidă). Intoxicarea microbilor se datoreşte împiedicării formării peretelui celular (blochează, prin competiţie, încorporarea D-alaninei într-un mucopeptid). *Reacţiile adverse, toxice*, sînt de ordin *neuropsihic:* hiperexcitabilitate motorie, mergînd pînă la crize convulsive, ameţeli, confuzie, stare depresivă, chiar manifestări psihotice. Aceste accidente apar la dozele mari, fiind favorizate de insuficienţa renală, alcoolism, antecedentele epileptice sau psihotice (reprezintă contraindicaţii); pentru profilaxie este utilă asocierea de piridoxină, 100 mg/zi.

Cicloserina se administrează oral, dozele obişnuite fiind de 250 mg de 2 ori/zi (la nevoie se poate creşte, pentru timp scurt, la 1 g/zi). Se utilizează în asociaţii polichimioterapice (altfel dezvoltă repede rezistenţă), fiind rezervată cazurilor de tuberculoză rezistente la alte medicamente, sau cînd acestea nu sînt suportate. Este avantajoasă în leziunile tuberculoase foarte vechi (difuzează bine în celule).

Viomicina (*viomycine*) este un antibiotic antituberculos ceva mai puţin activ *in vitro* decît streptomicina. Acţionează prin inhibarea sintezei proteice microbiene. Dezvoltă repede rezistenţă (se asociază obligatoriu cu alte chimioterapice). *Toxicitatea* este *relativ mare* — este ototoxică

Scanned with OKEN Scanner

(tulburări vestibulare frecvente, uneori surditate) și nefrotoxică (fenomene de iritație renală cu tulburări electrolitice — hipokaliemie, hipocalcemie —, eventual retenție azotată). În timpul tratamentului trebuie investigate funcția renală, electroliții, funcțiile vestibulară și auditivă; insuficiența renală reprezintă o contraindicație, iar asocierea cu alte medicamente ototoxice (streptomicină, kanamicină) este interzisă. Alte reacții adverse, posibile, sînt de natură alergică — erupții cutanate, febră, frison.

Viomicina, fiind o bază organică puternică, trece cu dificultate prin membrane. Absorbția intestinală și difuzarea tisulară sînt limitate. Se injectează intramuscular, cîte 1 g de 3 ori/săptămînă, fiind rezervată formelor severe de tuberculoză pulmonară sau extrapulmonară, rezistente la alte medicamente, sau cînd acestea nu sînt suportate de bolnav.

Capreomicina (*capreomycine*) are proprietăți asemănătoare viomicinei și o toxicitate similară. Rezistența bacililor tuberculoși la cele 2 antibiotice este încrucișată.

39.4. GENTAMICINA, KANAMICINA ȘI ALTE ANTIBIOTICE ASEMĂNĂTOARE

Antibioticele din această grupă, în care poate fi încadrată și *streptomicina*, au structură aminoglicozidică, fiind cunoscute sub denumirea de *antibiotice aminozidice*. *Spectul antimicrobian* este *relativ larg*, dar utilitatea clinică este obișnuit limitată la *germenii Gram-negativ*. Acțiunea este *bactericidă* și se datorește inhibării sintezei proteice la nivelul celulelor microbiene. Rezistența este de regulă încrucișată pentru diferitele aminozide. *Toxicitatea mare* interesează mai ales *perechea a VIII-a de nervi cranieni și rinichiul*. Particularitățile farmacocinetice derivă din caracterul intens polar al moleculelor antibioticelor din această grupă — absorbția intestinală este deficitară, trec cu greutate prin bariera hematoencefalică și în lichidul cefalorahidian și se elimină urinar cu ușurință.

Gentamicina (*gentamycine, garamycin*), produsă de *Micromonospora purpurea*, constă dintr-un amestec de 2 izomeri pseudooligozaharidici.

Spectrul antibacterian, larg, cuprinde coci și bacili Gram-pozitiv și negativ. *In vitro* prezintă o sensibilitate mare E. coli, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa, Proteus (majoritatea tulpinilor indol-negativ și unele tulpini indol-pozitiv), Serratia, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae, stafilococii (inclusiv parte dintre cei rezistenți la meticilină); sînt moderat și variabil sensibili streptococul viridans, pneumococul, Pasteurella multocida, H. influenzae, Acinetobacter, Bacteroides, Salmonella, Listeria, Brucella. Concentrațiile inhibitorii sînt

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XIII

Antibioticele şi chimioterapicele active faţă de diferite microorganisme patogene

Agentul patogen	Antibioticul sau chimioterapicul de ales	Alte antibiotice sau chimioterapice active (de înlocuire)
1	2	3
Coci şi bacili Gram-pozitiv		
Bacillus anthracis	penicilină G	eritromicină, tetracicline, cefalosporine, cloramfenicol, lincomicină
Clostridium perfringens	penicilină G (+ser antigangrenos)	eritromicină, tetracicline, cefalosporine, cloramfenicol
Clostridium tetani	penicilină G (+ser antitetanic)	tetracicline, eritromicină
Corynebacterium diphteriae	penicilină G (+ser antidifteric)	eritromicină, ampicilină, cefalosporine, lincomicină, rifampicină
Listeria	ampicilină	penicilină G, tetracicline
Staphylococcus aureus nesecretor de penicilinază	penicilină G	eritromicină, cefalosporine, kanamicină, lincomicină,
Staphylococcus aureus rezistent la penicilină G	peniciline rezistente la penicilinază (meticilină, oxacilină etc.)	gentamicină, vancomicină
Staphylococcus aureus rezistent la meticilină	vancomicină	eritromicină, cefalosporine + kanamicină, lincomicină, gentamicină
Streptococcus pyogenes	penicilină G, fenoximetilpenicilină, benzatinpenicilină G	eritromicină, cefalosporine, lincomicină, tetracicline
Streptococcus viridans	penicilină G ± streptomicină	eritromicină, cefalosporine, vancomicină
Streptococcus faecalis (enterococcus)	penicilină G sau ampicilină + streptomicină, gentamicină sau kanamicină	vancomicină, eritromicină ± gentamicină
Streptococcus (diplococcus) pneumoniae	penicilină G	ampicilină, eritromicină, lincomicină, cefalosporine, cloramfenicol, tetracicline

Scanned with OKEN Scanner

1	2	3
	Coci și bacili Gram-negativ	
Bacteroides (intestinal)	tetracicline,cloramfenicol, clindamicină	lincomicină, ampicilină, penicilină G
Brucella	tetracicline± streptomicină, co-trimoxazol	cloramfenicol
Enterobacter aerogenes	gentamicină	kanamicină, carbenicilină, cloramfenicol, tetracicline, colistină, polimixină B
Escherichia coli — infecții urinare	ampicilină, nitrofurantoină, acid nalidixic, co-trimoxazol, sulfamide	carindacilină, cefalosporine, tetracicline, cloramfenicol
— infecții intestinale	ampicilină, gentamicină, polimixină B	cefalosporine, kanamicină, neomicină
— septicemie	ampicilină, gentamicină ± cefalotină sau co-trimoxazol	kanamicină, tetracicline, colistină, polimixină B
Haemophilus influenzae	ampicilină, cloramfenicol	cefalosporine, eritromicină, tetracicline, streptomicină, sulfamide, co-trimoxazol
Klebsiella pneumoniae	cefalosporine, gentamicină, kanamicină	cloramfenicol, tetracicline, colistină, polimixină B
Mima-Herellea	gentamicină, kanamicină	carbenicilină, colistină, polimixină B
Neisseria gonorrhoeae	penicilină G	tetracicline, ampicilină, spectinomicină, kanamicină
Neisseria meningitidis — purtători	penicilină G penicilină G, rifampicină, sulfamide	cloramfenicol, tetracicline, eritromicină, sulfamide
Pasteurella pestis	streptomicină ± tetraciclină	co-trimoxazol, cloramfenicol
Pasteurella tularensis	streptomicină	tetracicline, cloramfenicol
Proteus vulgaris	gentamicină, kanamicină, carbenicilină	tetracicline, cloramfenicol
Proteus mirabilis	ampicilină, nitrofurantoină, sulfamide, co-trimoxazol	gentamicină, kanamicină, cefalosporine, cloramfenicol, tetracicline
Pseudomonas aeruginosa	carbenicilină, gentamicină	colistină, polimixină B

Scanned with OKEN Scanner

1	2	3
Salmonella	cloramfenicol, ampicilină	co-trimoxazol
Serratia	gentamicină	kanamicină, neomicină, cloramfenicol, carbenicilină, colistină, acid nalidixic, co-trimoxazol
Shigella	tetracicline, co-trimoxazol, furazolidonă, ampicilină	cloramfenicol, kanamicină, polimixină B, sulfamide
Vibrio cholerae	tetracicline	cloramfenicol, eritromicină, furazolidină, co-trimoxazol
Micobacterii şi actinomicete		
Mycobacterium tuberculosis	izoniazidă + rifampicină, izoniazidă + streptomicină + etambutol, izoniazidă + etambutol	PAS, pirazinamidă, cicloserină, kanamicină
Mycobacterium leprae	sulfone	clofazimină, tioacetozonă
Actinomyces israeli	penicilină G	tetracicline, eritromicină, cefalosporine, cloramfenicol, lincomicină
Nocardia	sulfamidă + streptomicină	sulfamidă + ampicilină, tetraciclină + cicloserină, co-trimoxazol
Treponeme şi micoplasme		
Borrelia recurrentis	tetracicline, penicilină G	ampicilină, cloramfenicol
Treponema pallidum	penicilină G	tetracicline, eritromicină
Leptospira	penicilină G, ampicilină	tetracicline
Mycoplasma pneumoniae	eritromicină, tetracicline	
Rickettsii şi chlamidii		
Rickettsia	tetracicline	cloramfenicol
Chlamydia trachomatis	sulfamidă + tetraciclină	eritromicină, cloramfenicol
Miyagawanella limfogranulomatosis	sulfamidă + tetracilină	cloramfenicol
Miyagawanella psittaci	tetracicline	cloramfenicol

Scanned with OKEN Scanner

cuprinse între 1 şi 10 mcg/ml. Efectul este mai puternic în mediu alcalin. Acţiunea, predominant bactericidă, se datoreşte (ca şi în cazul streptomicinei şi celorlalte aminozide) inhibării sintezei proteice, consecutiv interferării funcţiei ribozomiale.

Au fost descrise relaţii de potenţare (supraaditive) pentru asocierea gentamicinei cu carbenicilina, faţă de germenii Gram-negativ, îndeosebi Pseudomonas, şi asocierea cu cefalotina sau benzilpenicilina, faţă de enterococi. Asociaţiile gentamicinei cu ampicilina sau kanamicina sînt aditive faţă de Proteus şi cea cu colistina, faţă de Pseudomonas. Asociaţia gentamicină-cloramfenicol sau tetraciclină poate avea consecinţe antagoniste. Aceste interrelaţii sînt însă variabile, în funcţie de doză şi de tulpina microbiană.

Bacteriile pot dezvolta repede rezistenţă faţă de gentamicină — actualmente au devenit rezistente parte din tulpinile de Pseudomonas, E. coli şi Proteus. În general, germenii rezistenţi la alte aminozide pot rămîne sensibili la gentamicină, pe cînd cei rezistenţi la aceasta prezintă de regulă rezistenţă încrucişată la celelalte aminozide. Se apreciază că, în majoritatea cazurilor, rezistenţa este transferabilă prin plasmide şi se datoreşte prezenţei unei adenilsintetaze microbiene, care inactivează antibioticul.

Gentamicina este toxică, deşi mai puţin decît alte antibiotice aminozidice. Poate provoca tulburări vestibulare, mai rar tulburări auditive; aceste accidente, a căror frecvenţă este de circa 2%, sînt favorizate de dozele mari (care dau concentraţii plasmatice de peste 10 mcg/ml), de insuficienţa renală şi de asocierea cu alte medicamente ototoxice (antibiotice ototoxice, acid etacrinic etc.). Există de asemenea un risc relativ mic de accidente renale — insuficienţă renală acută, necroză tubulară acută —, care apar mai ales la dozele mari, la bolnavii cu insuficienţă renală, sau cînd se asociază alte medicamente potenţial nefrotoxice (de exemplu cefalotina sau cefaloridina). Aplicarea pe peritoneu poate fi cauză de apnee prin paralizie neuromusculară (ca şi în cazul streptomicinei). Alte fenomene nedorite, relativ rare, sînt tulburările digestive (greaţă, vomă), cefaleea, erupţiile cutanate, creşterea transaminazelor serice şi a fosfatazei alcaline.

Absorbţia digestivă este slabă sau nulă. Doza de 80 mg injectată intramuscular realizează în 60—90 minute concentraţia plasmatică maximă, de 4—5 mcg/ml; timpul de înjumătăţire este de 2 ore, iar durata eficacităţii de 6—8 ore. Se leagă puţin de proteine şi în proporţie de 10% de hematii — la anemici concentraţia plasmatică poate fi crescută (fenomenul nu este valabil pentru copiii mai mici de 2 săptămîni). Difuzează limitat în ţesuturi; nu realizează concentraţii eficace în LCR. Se elimină renal, prin filtrare glomerulară, cu un *clearance* de circa 100 ml/minut, realizînd în urină concentraţii foarte

Scanned with OKEN Scanner

mari. Insuficienţa renală favorizează acumularea; timpul de înjumătăţire plasmatică, prelungit, se poate calcula aproximativ, în funcţie de valorile creatininemiei: creatininemia (în mg/100 ml)×4=t1/2 (în ore). Mici cantităţi se elimină prin bilă. În condiţiile aplicării antibioticului pe piele, absorbţia poate fi considerabilă în cazul suprafeţelor mari, denudate (în arsuri).

Gentamicina sulfat se administrează de obicei în injecţii intramusculare, la intervale de 8—12 ore, 1—4 mg/kg şi zi la adult, 2—5 mg/kg şi zi la copii. La adultul cu insuficienţă renală se injectează 1 mg/kg la 12—36 ore pentru un *clearance* al creatininei de 50—10 ml/min. şi la 48—72 ore, cînd valoarea este sub 10 ml/minut; intervalul între doze, în ore, poate fi calculat înmulţind valoarea creatininemiei, în mg/100 ml, cu 8 (sau timpul de înjumătăţire plasmatică, cu 2). În caz de hemodializă, se introduce intravenos cîte 1 mg/kg la sfîrşitul fiecărei şedinţe. Injecţiile intrarahidiene nu trebuie să depăşească 4—5 mg o dată (există preparate speciale, injectabile pe această cale). Gentamicina se poate aplica şi local, pe piele (unguent 0,1%), sau în sacul conjunctival (unguent oftalmic 0,3%).

Gentamicina este rezervată infecţiilor cu germeni Gram-negativ aerobi, cînd acestea sînt foarte grave sau cînd germenii sînt rezistenţi la alte antibiotice mai puţin toxice — infecţii urinare (se alcalinizează urina), septicemii, meningite, peritonite, osteomielite, pneumonii, arsuri infectate, infecţii O.R.L etc. În infecţiile grave cu Pseudomonas sau la bolnavii cu neutropenie sau leucemie, este avantajoasă asocierea cu carbenicilina. În meningitele cu bacili Gram-negativ se face tratament mixt — injecţii intramusculare şi injecţii intrarahidiene (cîte 4 mg la fiecare 18 ore, 5—10 zile), asociind eventual ampicilina. În arsurile severe şi întinse, infectate, se recomandă gentamicină intramuscular şi în aplicaţii locale. Alte indicaţii sînt stafilocociile severe rezistente la meticilină şi endocardita enterococică rezistentă la asociaţiile penicilină-streptomicină (se injectează penicilină şi gentamicină).

Gentamicina este incompatibilă (soluţiile nu trebuie amestecate) cu penicilinele, inclusiv carbenicilina, cefalosporinele, amfotericina B şi heparina.

Tobramicina (*tobramycine*) are proprietăţi similare gentamicinei. Spectrul antibacterian este asemănător — ceva mai puţin activă faţă de majoritatea bacteriilor Gram-negativ, are o potenţă ceva mai mare faţă de Pseudomonas şi Serratia. Rezistenţa este de regulă încrucişată, dar este posibil ca unele tulpini, relativ rezistente la gentamicină, să fie sensibile la tobramicină. Se apreciază a fi mai bine suportată — pînă în prezent s-au semnalat cîteva cazuri de tulburări auditive şi vestibulare, dar nu accidente renale. Se injectează intramuscular (nu se absoarbe din intestin), 3—5 mg/kg şi zi, fracţionat la 8 ore (inter-

Scanned with OKEN Scanner

valele trebuie să fie mai mari în insuficienţa renală). Are aceleaşi indicaţii ca gentamicina, reprezentînd o alternativă a acesteia.

Kanamicina (*kanamycine, kantrex*) este un antibiotic aminozidic produs de *Streptomyces kanamycetus*. Spectrul antibacterian, larg, cuprinde multe tulpini de E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus, Salmonella, Shigella, Vibrio, Brucella, Mycobacterium tuberculosis, Staph. aureus, Neisseria. Este ineficace faţă de majoritatea tulpinilor de Pseudomonas aeruginosa şi Bacteroides. Dezvoltă rezistenţă, de obicei încrucişată cu celelalte aminozide (parţial cu streptomicina şi gentamicina). Actualmente numărul tulpinilor rezistente de E. coli, Klebsiella şi stafilococ este în creştere. M. tuberculosis dezvoltă repede rezistenţă.

Kanamicina este un antibiotic toxic. Frecvenţa tulburărilor vestibulare şi auditive, evidente clinic, este de 5% sau mai mare. Este posibilă şi afectarea rinichiului. Accidentele toxice sînt favorizate de dozele mari, insuficienţa renală, vîrsta înaintată, antecedentele patologice vestibulo-auditive şi renale, insuficienţa renală, asocierea altor medicamente oto- sau nefrotoxice. Examenul audiometric şi controlul funcţiei renale sînt obligatorii. Introducerea intraperitoneală poate fi cauză de apnee prin bloc neuromuscular (se injectează intravenos gluconat de calciu). Eozinofilia este frecventă, dar reacţiile alergice sînt rare.

Absorbţia intestinală este slabă. După injectarea intramusculară a unei doze de 1 g, concentraţia plasmatică maximă, de circa 30 mcg/ml, se obţine în 1—3 ore. Timpul mediu de înjumătăţire plasmatică este de $2^1/_2$ ore (mai mult la copiii mici şi în insuficienţa renală). Difuziunea tisulară este bună; sînt realizate concentraţii eficace în lichidele pleural, peritoneal şi sinovial, dar concentraţia în LCR este mică. Se elimină aproape în totalitate prin rinichi, realizînd concentraţii urinare mari.

Kanamicina sulfat se administrează obişnuit în injecţii intramusculare, doza uzuală la adult, în infecţiile severe, fiind de 15 mg/kg şi zi, fracţionat, la 12 ore interval; doza zilnică nu trebuie să depăşească 1,5 g, iar doza totală 15 g. În insuficienţa renală intervalele dintre doze se cresc în funcţie de valorile *clearance*-ului creatininei sau ale creatininemiei (intervalul în ore se poate calcula înmulţind cu 9 valoarea creatininemiei, exprimată în mg/100 ml). Rareori se folosesc perfuziile intravenoase (cu aceleaşi doze). Pentru infecţiile intestinale se utilizează, limitat, calea orală, doza recomandată la adult fiind de 6—8 g/zi, în 2—4 prize (mai puţin în insuficienţa renală). La copii, se injectează intramuscular 5—15 mg/kg şi zi (dozele mai mici pentru nou-născuţi), fracţionat la 6—12 ore; dozele orale sînt de 50 mg/kg şi zi.

Kanamicina este un antibiotic de rezervă, util în infecţiile cu germeni Gram-negativ sensibili — septicemie, endocardită, pneumonie,

Scanned with OKEN Scanner

peritonită, pielonefrită acută etc. O indicație de excepție sînt stafilocociile grave cu germeni rezistenți la meticilină (este avantajoasă asocierea cu o cefalosporină). Administrată oral, este folosită limitat în enteritele cu E. coli. Este uneori utilă în tuberculoza cu germeni rezistenți la antituberculoasele obișnuite (dar administrarea îndelungată este legată de un risc mare de reacții toxice).

Neomicina (*neomycine, negamicin*$^+$), alt antibiotic aminozidic, are spectru larg, asemănător kanamicinei. Oto- și nefrotoxicitatea mare nu permit utilizarea pe cale sistemică (injecțiile intramusculare nu se mai folosesc).

Administrată oral, se absoarbe foarte puțin din intestin (circa 3%), fiind indicată pentru acțiunea asupra florei intestinale, în coma hepatică (poate diminua amoniemia) și în vederea pregătirii preoperatorii a colonului (eficiența este discutabilă). Dozele recomandate la adult sînt de 2—8 g/zi, fracționat la 6 ore. La copii, este uneori indicată pentru tratamentul enteritelor cu E. coli — se administrează 100 mg/kg și zi, timp de 10 zile. În prezența insuficienței renale, neomicina, chiar în administrare orală, trebuie evitată (se pot acumula cantități toxice); de asemenea este necesară multă atenție la sugarii cu enterite, unde absorbția intestinală este crescută. Administrarea prelungită, pe cale orală, poate fi cauză de steatoree, un sindrom asemănător sprue-ului, sau suprainfecții (mai ales cu stafilococi).

Neomicina sulfat, în unguente sau soluție 0,5%, este utilizată local pentru tratamentul dermatozelor infecțioase, al arsurilor, plăgilor sau ulcerelor infectate. De asemenea, este folosită în tratamentul infecțiilor unor mucoase, sub formă de colire, picături nazale, aerosoli etc.

39.5. TETRACICLINELE ȘI CLORAMFENICOLUL

Această grupă cuprinde o serie de antibiotice cu *spectru larg*. În trecut folosite mult, chiar abuziv, au actualmente o utilitate relativ limitată, din cauza rezistenței frecvente a germenilor, în cazul tetraciclinelor, sau al riscului unor reacții toxice grave, în cazul cloramfenicolului.

39.5.1. TETRACICLINELE

Tetraciclinele sînt antibiotice naturale sau semisintetice cu un nucleu tetraciclic, naftacencarboxamidic. Acțiunea, predominant bacteriostatică, interesează foarte multe specii de microorganisme patogene, dar parte dintre tulpini au devenit rezistente. Proteul, piocianicul, bacilul tuberculos, levurile și virusurile nu sînt influențate. Toxicitatea este mică,

Scanned with OKEN Scanner

dar în anumite condiţii există riscul afectării hepatice sau renale. La copiii mici pot apărea tulburări ale dentiţiei sau ale dezvoltării oaselor. Suprainfecţiile sînt frecvente. Fenomenele de iritaţie gastrointestinală pot fi uneori supărătoare. Profilul farmacocinetic este în general favorabil. Cele cîteva preparate disponibile au proprietăţi terapeutice în mare parte similare, deosebindu-se mai ales prin particularităţi de ordin farmacocinetic.

Tetraciclina^{+} (*tetracycline*) este un derivat semisintetic al clortetraciclinei (antibiotic produs de *Streptomyces aureofaciens*).

Acţiunea este *predominant bacteriostatică* (concentraţiile foarte mari pot fi bactericide). Sînt sensibili *numeroşi germeni:* coci Gram-pozitiv şi negativ (dar mai puţin decît la peniciline), bacili Gram-pozitiv aerobi şi anaerobi, bacili Gram-negativ (cu excepţia Proteus vulgaris şi Pseudomonas aeruginosa), spirochete (mai puţin decît la benzilpenicilină), rickettsii, actinomicete, micoplasme şi chlamidii (grupa psitacoză-limfogranulomatoză-trahom), amebe. Pentru unele microorganisme parte dintre tulpini sînt rezistente. Rezistenţa se dezvoltă lent, în trepte. Diferitele tetracicline prezintă rezistenţă încrucişată; pentru bacilii Gram-negativ rezistenţa este uneori încrucişată şi cu cloramfenicolul.

Mecanismul acţiunii antibotice este asemănător celui al aminozidelor — tetraciclina blochează ribozomii (la nivelul subunităţii 30 S), inhibînd sinteza proteinelor microbiene (este împiedicată fixarea complexului aminoacil-ARN$_t$ pe ribozomii programaţi cu ARNm). Rezistenţa, care poate fi transferabilă, ar fi datorită împiedicării procesului de captare a antibioticului de către bacterii.

Asocierea tetraciclinei cu alte antibiotice are consecinţe imprevizibile, de multe ori antagoniste (fapt dovedit mai ales pentru asociaţia cu penicilinele). Asocierea cu streptomicină este avantajoasă în bruceloză.

Ca *reacţii adverse,* tetraciclina (mai puţin decît alte antibiotice din aceeaşi grupă) provoacă relativ frecvent fenomene de iritaţie digestivă, cu greaţă, vomă, diaree; acestea pot fi atenuate prin administrarea de doze mai mici, după mese. Preparatele injectabile au de asemenea acţiune iritantă — injecţiile intramusculare sînt foarte dureroase, cele intravenoase pot fi cauză de tromboflebită. Tetraciclina agravează starea bolnavilor cu afecţiuni renale şi accentuează insuficienţa renală (este contraindicată). Dozele mari (mai ales parenteral) pot produce icter şi infiltrare grasă a ficatului, accident semnalat mai frecvent la gravidele tratate pentru pielonefrită, unde afectarea heaptică este deseori însoţită de azotemie şi acidoză, avînd o evoluţie severă. Tetraciclina se depune în dinţii şi oasele fătului şi copilului mic (formează chelaţi cu o-fosfatul de calciu) — administrată la gravidă începînd din a 2-a jumătate a sarcinii şi la sugarii pînă la vîrsta de 4—6 luni, poate determina colorarea brună (la început galben fluorescent) a dinţiilor

Scanned with OKEN Scanner

anteriori, hipoplazia emailului, chiar malformaţii dentare; administrarea la copii între 6 luni şi 7 ani poate provoca tulburări asemănătoare ale dentiţiei definitive. De asemenea este posibilă inhibarea creşterii oaselor (mai ales la prematurii trataţi cu acest antibiotic). La copiii mici s-au semnalat fenomene de hipertensiune intracraniană (prin creşterea presiunii LCR), reversibile. Alte reacţii adverse, rare, probabil de natură toxică, sînt purpura trombocitopenică şi fotosensibilizarea (expunerea la razele solare sau ultraviolete poate fi urmată de arsuri grave). Dozele mari au efect antianabolic, evident la persoanele subnutrite, care pot prezenta pierdere în greutate şi negativarea balanţei azotate. Preparatele de tetraciclină vechi, alterate, provoacă uneori un sindrom toxic caracteristic, de tip Fanconi, cu greţuri şi vărsături, albuminurie, cilindrurie, glicozurie, poliurie şi polidipsie, reversibile la oprirea administrării.

Tetraciclina dezechilibrează flora intestinală, micşorînd numărul germenilor coliformi, dar crescînd numărul microorganismelor rezistente la antibiotic — levuri, streptococi, Proteus, Pseudomonas. Pot apărea suprainfecţii — candidoză intestinală, enterocolită stafilococică (care uneori îmbracă forme grave). Candidoza orală, anală sau vaginală sînt frecvente (circa 10%); rareori survin infecţii sistemice, chiar septicemie cu Candida. Suprainfecţiile sînt favorizate de starea generală alterată şi pot fi periculoase îndeosebi la bolnavii cu leucemie sau limfoame, boli de colagen, sau la cei sub tratament cortizonic. Pentru combaterea consecinţelor disbacteriei intestinale se recomandă, în cazul tratamentului prelungit, asocierea de preparate cu floră de înlocuire (bacili lactici, iaurt — ingerat la distanţă de prizele de antibiotic), eventual suplimentarea vitaminelor din complexul B şi a vitaminei K. Enterocolita stafilococică impune oprirea tetraciclinei şi administrarea unui antibiotic antistafilococic. În caz de candidoză este indicată nistatina sau amfotericina B.

Reacţiile alergice, rare, se manifestă obişnuit prin erupţii cutanate morbiliforme sau urticarie, foarte rar dermatită exfoliativă, edem angioneurotic sau şoc anafilactic. Conjunctivita, glosita, pruritul anal sau vulvar, pot fi uneori de natură alergică.

Tetraciclina se absoarbe din stomac şi prima parte a intestinului în proporţie de 60—70% din cantitatea administrată. Doza obişnuită realizează concentraţia plasmatică maximă în 2—4 ore; nivelul maxim obţinut prin administrarea a 250 mg la fiecare 6 ore este de circa 3 mcg/ml (cu variaţii individuale mari, datorită absorbţiei inegale). Laptele şi produsele lactate (inclusiv iaurtul), antiacidele cu calciu, magneziu sau aluminiu, preparatele de fier, formează chelaţi neabsorbabili cu antibioticul, căruia îi diminuează considerabil concentraţia plasmatică. Tetraciclina se leagă 25—30% de proteinele din sînge.

Scanned with OKEN Scanner

Timpul de înjumătățire plasmatică este de 6—9 ore. Volumul aparent de distribuție este ceva mai mare decît cel al apei totale, probabil datorită acumulării în țesutul reticuloendotelial și în oase. Distribuirea tisulară este bună, dar în LCR concentrațiile sînt relativ mici. Traversează bariera placentară, trece în lapte. Pătrunde în celulele macroorganismului. Antibioticul este concentrat în ficat și secretat în bilă, unde atinge concentrații active de circa 10 ori mai mari decît cele plasmatice; se elimină în intestin și reintră parțial în ciclul enterohepatic. Excreția urinară cuprinde 20—55% din doza administrată oral și se face prin filtrare glomerulară. Insuficiența hepatică, obstrucția biliară și însuficiența renală favorizează acumularea.

Tetraciclina clorhidrică se administrează de regulă oral. Doza recomandată la adult este de 1—2 g/zi (20 mg/kg), fracționat la 6 ore, pe nemîncate (sau cu alimente, dacă apar fenomene de iritație gastrointestinală); la copii 25—50 mg/kg și zi. Există și preparate injectabile intramuscular (cu adaus de procaină) sau intravenos — 250—500 mg la fiecare 12 ore (sub formă de soluție, conținînd cel mult 5 mg/ml, injectată lent, 1—2 ml/minut). Pentru aplicații în sacul conjunctival se folosesc unguente sau soluții oftalmice 0,5%.

Interesul terapeutic al tetraciclinei derivă din spectrul larg de acțiune, dar îndeosebi din eficacitatea în boli infecțioase deloc sau puțin influențate de alte antibiotice sau chimioterapice. Este antibioticul de ales în tifosul exantematic și alte rickettsioze, limfogranulomatoza veneriană, psitacoză, trahom (se administrează o sulfamidă sau tetraciclină pe cale generală și tetraciclină local), pneumonia cu micoplasme, bruceloză (eventual asociat cu streptomicina), holeră. Alte indicații sînt tularemia și pesta bubonică (în ambele însă streptomicina este de primă alegere). De asemenea poate fi utilă în unele infecții cu bacili Gram-negativ — tulpini sensibile de Shigella, Salmonella, E. coli, Enterobacter aerogenes —, inclusiv infecțiile urinare cronice severe cu germeni sensibili. Reprezintă un antibiotic de rezervă în sifilis, gonoree, actinomicoză, gangrenă, antrax. Poate fi folosită, cu succes variabil, pentru profilaxia infecțiilor bronhopulmonare acute la pulmonarii cronici (este necesară administrarea de doze mici — 0,5 g/zi — timp îndelungat), ca și pentru profilaxia infecțiilor secundare la bolnavii cu mucoviscidoză.

Clortetraciclina (*chlortetracycline, aureomycin*) și **oxitetraciclina** (*oxytetracycline, terramycin*) au proprietăți asemănătoare celor ale tetraciclinei.

Rolitetraciclina (*rolitetracycline, reverin, solvocilin*$^+$) este o tetraciclină semisintetică care nu se absoarbe din stomac și intestin, fapt pentru care *se administrează numai parenteral*. La 1—2 ore după injectarea intravenoasă a 250 mg, concentrația plasmatică este de 2—10 mcg/ml; aceeași doză, injectată intramuscular, realizează o concentrație de 1—3,5 mcg/ml.

Scanned with OKEN Scanner

Timpul de înjumătăţire plasmatică este de 8—9 ore, dar creşte la 38 ore la bolnavii cu anurie. Se elimină în majoritate prin urină şi, în cantităţi mici, prin scaun (realizează concentraţii mari în urină şi în bilă). Riscul afectării toxice a rinichiului, la bolnavii cu afecţiuni renale, este mare, iar în insuficienţa renală se pot acumula cu uşurinţă cantităţi toxice de antibiotic; de asemenea poate fi lezat ficatul (rolitetraciclina este contraindicată la renali şi la hepatici). Injectarea intravenoasă rapidă poate fi cauză de ameţeli, congestie, chiar colaps.

Rolitetraciclina se injectează intramuscular profund, 150—300 mg la fiecare 12 ore, sau intravenos lent, cîte 300—600 mg (dizolvate în 10—20 ml apă distilată şi introduse în cel puţin 3 minute) la 12 ore. Se poate administra şi în perfuzie intravenoasă, în aceleaşi doze. Este de ales în infecţiile cu germeni sensibili, cînd sînt necesare concentraţii sanguine iniţiale mari, sau la bolnavii care nu pot primi antibioticul oral. Atunci cînd devine posibil, trebuie înlocuită cu o tetraciclină orală.

Demetilclortetraciclina (*demethylchlortetracycline, demeclocycline hydrochlorid* şi **metaciclina** (*metacycline, rondomycin*) se absorb din intestin incomplet, dar au un timp de înjumătăţire prelungit — circa 16 ore. Efectele nedorite sînt de acelaşi tip ca pentru celelalte tetracicline, dar s-au semnalat, cu o frecvenţă mai mare, fenomene de fotosensibilizare.

Demetilclortetraciclina se administrează oral, 600 mg/zi, fracţionat la 6—12 ore (în infecţiile grave se recomandă iniţial 2 doze a 300 mg la interval de 6 ore); pentru copii, 6—12 mg/kg şi zi.

Metaciclina se administrează oral, 150 mg la 6 ore sau 300 mg la 12 ore; pentru copii 10 mg/kg şi zi (fracţionat la 8 ore).

Doxiciclina (*doxycycline, vibramycin*) şi **minociclina** (*minocyclin*) se absorb complet din intestin şi au un timp de înjumătăţire lung, de 17—20 ore.

Doxiciclina, eliminîndu-se în cea mai mare parte prin fecale, sub formă inactivă, influenţează puţin flora intestinală. Eliminarea renală este puţin importantă, fapt ce explică eficacitatea slabă în infecţiile urinare, dar prezintă avantaje în insuficienţa renală, unde doxiciclina este de ales (nu se acumulează). Fenobarbitalul şi fenitoina, care au proprietăţi inductoare enzimatice, scurtează timpul de înjumătăţire a antibioticului (la 7 ore). Reacţiile adverse sînt cele obişnuite pentru tetracicline; provoacă relativ frecvent iritaţie gastrointestinală şi fotosensibilizare. Se administrează oral, 100 mg la 12 ore în prima zi, apoi cîte 100 mg o dată pe zi (în infecţiile severe de 2 ori pe zi). Doza la copii este de 4 mg/kg în prima zi, apoi 2 mg/kg şi zi (într-o singură priză sau fracţionat la 12 ore). Există şi un preparat injectabil intravenos.

Scanned with OKEN Scanner

Minociclina se acumulează în grăsimile organismului şi este eliminată numai în cantităţi mici prin urină — nu este avantajoasă în infecţiile urinare, dar se poate administra în caz de insuficienţă renală. S-au semnalat rezultate bune în unele infecţii cu bacili Gram-negativ rezistenţi la concentraţiile terapeutice de alte tetracicline, ca şi în tratamentul purtătorilor de meningococi. În general, reacţiile adverse sînt cele obişnuite tetraciclinelor; în plus au fost semnalate tulburări vestibulare. Se administrează oral, iniţial 200 mg, apoi cîte 100 mg la 12 ore; la copii, doza iniţială este de 4 mg/kg, apoi cîte 2 mg/kg la fiecare 12 ore. Există şi un preparat injectabil intravenos.

39.5.2. CLORAMFENICOLUL ŞI TIAMFENICOLUL

Cloramfenicolul+ (*chloramphenicol, chloromycetin*), antibiotic obţinut iniţial din culturile de *Streptomyces venezuelae*, este actualmente realizat prin sinteză. Structura, relativ simplă, cuprinde un nucleu nitrobenzenic şi un radical dicloroacetic.

Spectrul antibacterian, foarte larg, interesează coci, bacili, actinomicete, rickettsii, chlamidii şi micoplasme. Printre germenii mai sensibili sînt bacilii Gram-negativ, rickettsiile şi micoplasmele. Sînt rezistenţi natural piocianicul, proteul, bacilul tuberculos, ciupercile şi levurile, precum şi virusurile. Parte dintre bacteriile iniţial sensibile au devenit rezistente pe parcurs.

Acţiunea este *predominant bacteriostatică* şi se datoreşte interferării sintezei proteinelor microbiene. Antibioticul se fixează de subunitatea ribozomală 50 S, împiedicînd transferul lanţului peptidic purtat de ARN de pe un locus ribozomal pe altul; consecutiv este blocată translaţia în etapa de alungire a lanţului polipeptidic. Rezistenţa microbiană este legată de prezenţa factorului R, transferat prin recombinare, şi se datoreşte inactivării cloramfenicolului prin intervenţia unei acetiltransferaze microbiene specifice.

Cloramfenicolul este un antibiotic *greu de mînuit terapeutic*. Problema principală o ridică *tulburările hematopoietice* de natură toxică sau alergică. Anemia toxică apare la dozele mari şi este caracterizată prin scăderea cantităţii de hemoglobină, creşterea sideremiei (este inhibată captarea fierului de normoblaşti şi încorporarea în hem), eritoblastopenie şi vacuolizarea eritroblaştilor tineri, reticulocitopenie. Fenomenele sînt reversibile în cîteva zile după oprirea medicaţiei. Mult mai periculoase sînt discraziile sanguine alergice: anemie aplastică, leucopenie, trombocitopenie, pancitopenie prin aplazie medulară. Frecvenţa pancitopeniei este mică — 0,02‰ sau mai puţin — dar mortalitatea este de 50—80%. Accidentul poate apărea indiferent de doză, la tratament prelungit sau la repetarea tratamentului; uneori survine tîrziu după terminarea tratamentului —

Scanned with OKEN Scanner

la 2 luni sau mai mult (în acest caz evoluţia letală este de regulă). Tulburările sanguine sînt mai frecvente în condiţiile administrării orale şi la bolnavii cu insuficienţă hepatică. Ele impun folosirea cu reţinere a cloramfenicolului, evitarea administrării repetate, supravegherea clinică şi controlul hematologic al bolnavilor (pentru ca antibioticul să poată fi imediat întrerupt dacă apar fenomene de deprimare a măduvei hematopoietice).

Alte reacţii adverse de natură alergică, relativ rare, sînt erupţiile cutanate (care, foarte rar, pot cuprinde mucoasele şi pot fi însoţite de hemoragii grave), edemul angioneurotic, glosita atrofică. Fenomenele de iritaţie digestivă — greaţă, vomă, diaree — sînt mai puţin frecvente decît pentru tetracicline. Ca şi în cazul acestora, sînt posibile modificări ale florei microbiene digestive, respiratorii, genitale şi suprainfecţii cu germeni rezistenţi — mai ales candidoză bucală şi enterită stafilococică. Fenomenele neurotoxice — nevrite periferice, nevrită optică — sînt rare. Atunci cînd se folosesc doze mari iniţiale, în febra tifoidă, pot apărea accidente de tip Herxheimer — colaps, uneori cu evoluţie foarte gravă — datorite probabil eliberării masive de endotoxine de către germenii distruşi.

La nou-născuţi, mai ales la prematuri, cloramfenicolul poate produce un accident toxic grav, cunoscut sub numele de *„sindrom cenuşiu"*. Manifestările, care apar după circa 4 zile de tratament, constau în vomă, dispnee, distensie abdominală, colorarea cenuşiu-cianotică a pielii, flaciditate, hipotermie; evoluţia este letală la aproape jumătate din cazuri. Intoxicaţia se datoreşte insuficienţei procesului de glucuronoconjugare a cloramfenicolului de către ficatul imatur şi eliminării deficitare a antibioticului prin rinichi.

Cloramfenicolul, administrat oral, se absoarbe bine din intestin, realizînd concentraţia plasmatică maximă în circa 2 ore, cu un timp de înjumătăţire de $1^1/_2$—$3^1/_2$ ore. Se leagă în proporţie de 50—60% de proteinele plasmatice. Difuzează bine în ţesuturi şi pătrunde în celule. Concentraţia în limfă este mare, depăşind-o uneori pe cea plasmatică. Concentraţiile tisulare şi în lichidele biologice — inclusiv în creier şi LCR — sînt eficace; cantitatea de antibiotic în bilă este mică. Antibioticul trece prin bariera placentară şi în lapte. Cloramfenicolul este în majoritate inactivat în ficat, prin glucuronoconjugare. Se elimină repede renal, o mică parte (circa 10%) ca atare, prin filtrare glomerulară, cea mai mare parte sub formă metabolizată inactivă, prin secreţie tubulară.

Calea obişnuită de administrare este cea orală, dozele recomandate fiind de 1—4 g/zi (fracţionat la 4—6 ore) pentru adult, 25—50 mg/kg şi zi pentru copii (pînă la vîrsta de o lună nu trebuie depăşite 25 mg/kg). *Cloramfenicolul palmitat*+ este un ester insolubil (nu are gustul intens amar al cloramfenicolului), care administrat oral este hidrolizat în in-

Scanned with OKEN Scanner

testin eliberînd cloramfenicol activ. Utilizarea este *avantajoasă la copiii mici.* În calcularea dozei trebuie avut în vedere că 1 g cloramfenicol corespunde la 1,7 g cloramfenicol palmitat. *Cloramfenicolul hemisuccinat*+ (*clorampheni*col *sodium succinate*) se *injectează intravenos,* dozele fiind aceleaşi ca pentru calea orală. Există şi preparate de cloramfenicol pentru uz local — unguente, colire etc. —, dar folosirea acestora creşte riscul de sensibilizare, respectiv de reacţii alergice grave la administrarea ulterioară a antibioticului pe cale sistemică.

Cloramfenicolul are numai 2 indicaţii majore, în care reprezintă antibioticul de ales: salmonelozele, mai ales febra tifoidă, şi meningita cu tulpini sensibile de H. influenzae. Alte indicaţii sînt unele infecţii cu anaerobi, rickettsiozele şi bruceloza (cînd nu se pot administra tetracicline), unele infecţii urinare (mai ales cazurile grave din pielonefrită, cu germeni rezistenţi la alte antibiotice, la bolnavi cu insuficienţă renală).

Tiamfenicolul (*thiamphenicol*) este un analog al cloramfenicolului (gruparea nitro este înlocuită printr-o grupare $—SO_2—CH_3$). Are proprietăţi similare, dar realizează concentraţii mai mari ale formei active în urină şi în bilă. Ca şi cloramfenicolul, poate provoca anemie toxică, dar pînă în prezent nu au fost semnalate discrazii sanguine grave, de natură alergică.

39.6. POLIMIXINELE, BACITRACINA ŞI TIROTRICINA (ANTIBIOTICE POLIPEPTIDICE)

Această grupă cuprinde antibiotice peptidice sau polipeptidice, produse de bacterii din genul *Bacillus.* Au o *toxicitate mare.*

Polimixina B sulfat+ (*polymixine B*), antibiotic produs de *Bacillus polymyxa,* constă dintr-un amestec de 2 peptide bazice de dimensiuni relativ mici (greutate moleculară circa 1 000). Are *acţiune bactericidă* faţă de majoritatea germenilor Gram-negativ — E. coli, Salmonella, Shigella etc., inclusiv multe tulpini de Pseudomonas aeruginosa. Concentraţiile active in vitro sînt de 0,5—8 mcg/ml. Proteus este de regulă insensibil. Rezistenţa, care se dezvoltă rar, este încrucişată pentru toate antibioticele polipeptidice.

Polimixina B cuprinde grupări lipofile şi lipofobe, comportîndu-se ca un detergent cationic. Ea pătrunde în membrana germenilor sensibili (în funcţie de compoziţia fosfolipidică) şi îi dezorganizează structura. Membrana nu-şi mai poate îndeplini funcţia de barieră osmotică şi celulele sînt lizate. Săpunul interferează cu acţiunea antibacteriană.

Polimixina B este *neurotoxică* şi *nefrotoxică,* accidentele fiind frecvente pentru dozele mari şi la bolnavii cu insuficienţă renală. Neurotoxicitatea se manifestă prin parestezii circumorală şi ale extremităţilor, obo-

Scanned with OKEN Scanner

seală, diplopie, ptoză palpebrală, disfagie, dizartrie, dispnee. Uneori se produce paralizie musculară (prin bloc neuromuscular necompetitiv), cu oprirea respiraţiei (neostigmina şi calciul intravenos nu sînt eficace). Starea bolnavilor cu miastenie gravă poate fi înrăutăţită. Antibioticul poate fi cauză de tubulonefrită interstiţială cu albuminurie, hematurie şi leucociturie, cilindrurie, azotemie, oligurie şi, dacă se continuă administrarea, insuficienţă renală gravă cu anurie. Reacţiile alergice, rare, constau în erupţii cutanate; ele survin mai ales în condiţiile folosirii locale. Dozele mari, administrate oral, provoacă greaţă şi vomă, injecţiile intramusculare sînt dureroase (se asociază procaină), iar injecţiile intrarahidiene pot produce iritaţie meningeală.

Administrată oral, polimixina B nu se absoarbe practic din intestin, acţionînd local. De asemenea, nu se absoarbe aproape deloc de pe piele şi mucoase. Dozele terapeutice, injectate intramuscular, realizează concentraţii plasmatice de 3—8 mcg/ml. Difuziunea tisulară este slabă; concentraţia în LCR este foarte mică. Se elimină renal lent, sub formă activă, realizînd concentraţii urinare mari — 20—100 mcg/ml (în cazul injectării). Insuficienţa renală creşte mult concentraţiile plasmatice.

Se administrează oral, intramuscular, intrarahidian sau local. Dozarea se face în unităţi sau în mg (1 mg preparat standard internaţional conţine 8 403 u.). Pentru calea orală se recomandă 750 000—1 milion u. de 3 ori/zi, la adult, şi 250 000—750 000 u. (după vîrstă) de 3 ori/zi, la copii. Intramuscular se injectează 15 000—25 000 u./kg şi zi (la adult), fracţionat la 6 ore. Intrarahidian se injectează 50 000 u. la adult, 20 000—50 000 u. la copii (după vîrstă), zilnic sau la 2 zile. Local se folosesc pulberi, unguente, soluţii (0,10—0,25%), spray-uri.

Polimixina B în administrare orală este utilizată, cu succes variabil, în infecţii intestinale, dispepsii cu E. coli la copii, enterite cu Shigella şi Salmonella. Pe cale sistemică, este indicată rareori, în special în infecţii cu Pseudomonas (dar gentamicina, mai puţin toxică, este de obicei preferată), infecţii urinare severe, cu interesarea rinichiului, meningite (se injectează şi intrarahidian), infecţii pulmonare, septicemii. Local, poate fi utilă în infecţiile pielii, mucoaselor, ale ochilor (ulcere corneene infectate cu Pseudomonas) şi ale urechilor (otită externă cu Pseudomonas).

Colistina (*colistine, polymyxin E*), un amestec de 2 peptide produse de *B. colistinus*, are proprietăţi asemănătoare polimixinei B. Spectrul antibacterian şi comportarea farmacocinetică sînt similare acesteia. Toxicitatea este mare, dar frecvenţa şi severitatea reacţiilor adverse sînt ceva mai mici decît pentru polimixina B. Se dozează în unităţi sau în mg (1 mg standard internaţional conţine (12 500 u.i.).

Colistina sulfat (*colimicin*$^+$, *colomycin*) se administrează oral, 100 000 u./kg şi zi, fracţionat, la 8 ore, fiind indicată în infecţiile intestinale cu germeni sensibili (mai ales la copii). *Colistina metansulfonat de*

Scanned with OKEN Scanner

sodiu (*colistimethate sodium, colimycine, coly-mycin*) se injectează intramuscular sau intravenos, doza la adult fiind de 50 000—100 000 u./kg şi zi (fără a depăşi 6 milioane u.), fracţionat la 8 ore (în insuficienţa renală intervalele între doze se prelungesc pînă la 48 ore). Se foloseşte rareori, fiind rezervată, ca şi polimixina B injectabilă, unor cazuri selecţionate de infecţii cu Pseudomonas. În meningite se injectează intrarahidian, 20 000 u./zi.

Bacitracina (*bacitracine*), antibiotic produs de o tulpină de *B. subtilis*, constă dintr-un amestec de polipeptide (principala este bacitracina A). Spectrul antibacterian cuprinde majoritatea germenilor Gram-pozitiv, coci Gram-negativ, actinomicete, fuzospirili, treponeme. Acţiunea se datoreşte inhibării sintezei peretelui microbian şi a activităţii membranare. Rezistenţa se dezvoltă repede.

Nefrotoxicitatea mare împiedică utilizarea antibioticului pe cale sistemică. În aplicare locală pot apărea fenomene alergice, dar acestea sînt rare.

Bacitracina se foloseşte sub formă de unguente, soluţii, colire, conţinînd 500 u./g sau ml. Este *indicată local*, în plăgi şi ulcere infectate, conjunctivită infectată, ulceraţii corneene infectate; eficacitatea în piodermite este discutabilă. Se poate administra şi oral (nu se absoarbe), dar valoarea terapeutică este limitată.

Nebacetina este o asociaţie de bacitracină cu neomicină, pentru uz local.

Tirotricina (*tyrothricine*), produsă de *B. brevis*, conţine 2 polipeptide (*tirocidina* şi *gramicidina*). Este activă asupra bacteriilor Gram-pozitiv (mai ales streptococi şi pneumococi), mai puţin asupra celor Gram-negativ. Acţionează la nivelul peretelui şi membranei celulelor microbiene. Nu dezvoltă practic rezistenţă.

Datorită *toxicităţii mari* — provoacă hemoliză — nu poate fi utilizată pe cale sistemică. Aplicată la nivelul mucoasei nazale este uneori cauză de anosmie sau paraosmie (greu şi cîteodată incomplet reversibile) datorită lezării epiteliului senzorial.

Tirotricina se foloseşte *local*, sub formă de tablete pentru supt, soluţii sau unguente (0,5—1 mg/ml sau g). Este indicată în stomatite şi faringite (mai ales streptococice), plăgi, arsuri infectate, piodermite.

39.7. GRISEOFULVINA, NISTATINA ŞI ALTE ANTIBIOTICE ANTIFUNGICE

În această grupă sînt cuprinse antibiotice cu acţiune toxică electivă asupra ciupercilor patogene, mai ales a dermatofiţilor. Unele *acţionează sistemic* (griseofulvina, amfotericina B), altele sînt folosite *local* (de exemplu nistatina).

Scanned with OKEN Scanner

Griseofulvina (*griseofulvin, griseofulvin M+ likuden M*), produsă de *Penicillium griseofulvum*, are acţiune toxică asupra dermatofiţilor din genurile Trichopyton, Microsporum şi Epidermophyton. Acţiunea fungistatică apare la concentraţii de 0,5—3 mcg/ml. Mecanismul de acţiune nu este precizat — antibioticul se leagă de lipidele celulelor sensibile. Rezistenţa, în condiţiile folosirii terapeutice, este foarte rară.

Griseofulvina, administrată oral, se absoarbe în proporţie relativ mică şi variabilă, concentraţiile plasmatice realizate de dozele terapeutice (preparate micronizate) fiind de 0,5—1,5 mcg/ml. Alimentaţia bogată în grăsimi favorizează absorbţia, fenobarbitalul o micşorează. În organism antibioticul *se depozitează în piele şi fanere*, legat de cheratină; numai 1% din cantitatea administrată oral se elimină urinar. Afinitatea este mare mai ales pentru pielea bolnavă, unde griseofulvina, care impregnează celulele cornoase, formează o barieră, împiedicînd pătrunderea ciupercilor patogene; pe măsura eliminării celulelor cornoase, a creşterii părului şi unghiilor, părţile afectate de boală sînt îndepărtate şi înlocuite cu ţesut sănătos. Leziunile dispar şi culturile se negativează în cîteva săptămîni; pentru vindecarea unghiilor sînt însă necesare cîteva luni de tratament.

Reacţiile adverse sînt relativ rare şi de obicei minore: cefalee, urticarie, greaţă şi vomă trecătoare. Au fost semnalate, ocazional, reacţii alergice severe (boala serului, edem angioneurotic, dermatită exfoliativă), tulburări hematologice (mai ales leucopenie), tulburări neurologice şi psihice (nevrită periferică, diminuarea performanţelor, confuzie etc.), porfirie, reacţii fototoxice, afectarea ficatului sau a rinichiului (albuminurie, cilindrurie), fenomene estrogenice la copii (ginecomastie).

Griseofulvina se administrează oral, în doze de 500 mg—1 g/zi, fracţionat la 6—8 ore; doza pentru copii este de 10 mg/kg şi zi. Durata tratamentului este de 20—30 zile, dar în onicomicoze administrarea trebuie continuată 4—6 luni cînd sînt interesate degetele de la mîini şi 6—12 luni cînd sînt interesate degetele de la picioare.

Rezultatele sînt foarte bune în *tricofiţia uscată* (mai puţin în cea inflamatorie), *microsporie* şi *favus*, ca şi în *epidermofiţii*. Antibioticul este ineficace în candidoze.

Amfotericina B (*amphotericin B, fungizone*), antibiotic produs de *Streptomyces nodosus*, este eficace într-o serie de *micoze viscerale grave:* candidoze viscerale şi alte blastomicoze profunde, sporotricoză, coccidiomicoză, histoplasmoză etc. *Toxicitatea este mare:* poate provoca insuficienţă hepatică acută cu icter, insuficienţă renală cu hipokaliemie şi uremie, anemie, leucopenie şi trombocitopenie. Injecţiile sînt urmate deseori de frison, febră, vărsături, uneori convulsii. Sînt posibile reacţii alergice grave (şoc anafilactic). Poate produce tromboflebită locală.

Amfotericina se administrează în perfuzii intravenoase, zilnic sau la 2 zile, începînd cu 0,25 mg/kg (în 500 ml soluţie glucozată izotonă) şi

Scanned with OKEN Scanner

crescînd cu cîte 0,25 mg/kg, pînă la doza de 1—1,5 mg/kg şi zi. Tratamentul se face numai în spital, sub strictă supraveghere medicală.

Nistatina (*nystatin, mycostatin, stamicin*$^{+}$), antibiotic produs de *Streptomyces noursei*, este fungistatic sau fungicid faţă de Candida albicans, Coccidioides immitis. Cryptococcus neoformans, Hystoplasma capsulatum, unele specii de Blastomyces şi Sporotrichum. Acţiunea se datoreşte legării de sterolii din constituţia membranei citoplasmice a fungilor sensibili, cu permeabilizarea acesteia şi pierderea de ioni şi molecule mici în mediul extracelular. Nu dezvoltă practic rezistenţă *in vivo*.

În condiţii clinice, nistatina este eficace numai în *candidozele cutaneo-mucoase*. Nu poate fi folosită în infecţiile micotice sistemice, deoarece absorbţia intestinală este neglijabilă, iar injecţiile sînt prea iritante.

Reacţiile adverse sînt rare şi minore — în cazul administrării orale apar uneori greaţă, vomă, diaree.

Nistatina se utilizează în aplicaţii locale, sub formă de unguente sau suspensii conţinînd 100 000 u./g sau ml (1 mg preparat standard internaţional conţine 3 000 u.). De asemenea poate fi introdusă în supozitoare rectale sau vaginale a 100 000 u. Pe cale orală se administrează 500 000—1 milion u. de 3 ori/zi la adult, 100 000 u. de 3—4 ori/zi la copii. Este indicată în candidozele superficiale: stomatită (muguent), intertrigo, onix şi perionix, vulvovaginite, balanite. Poate fi utilă şi în candidoza intestinală. Uneori se asociază cu tetraciclina sau alte antibiotice cu spectru larg, pentru profilaxia suprainfecţiei cu Candida (dar eficacitatea este discutabilă).

Pimaricina (*pimaricin, natamycin, pimafucin*) este alt antibiotic folosit pentru tratamentul local al candidozei cutano-mucoase, aspergilozei şi tricomoniazei. Se administrează sub formă de cremă (2%), suspensie, ovule sau drajeuri.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ANGELESCU M. — Folosirea raţională a antibioticelor, Ed. Medicală, Bucureşti, 1976; BALŞ M. — Rifampicina, un nou antibiotic cu sferă largă de acţiune, *Viaţa med.*, 1969, 9, 607; BALŞ M. — Terapia infecţiei, Ed. medicală, Bucureşti, 1972; BALŞ M., CĂRUNTU F., DUMINICĂ AL. — Gentamicina, *Viaţa med.*, 1972, *19*, 9, 421; CĂRUNTU V. — Penicilinele semisintetice, *Viaţa med.*, 1966, 12, 853; CONN H.F. (red.) — Efficacy of antimicrobial and antifungal agents, *Med. Clin. N. Amer.*, 1970, *54*, 5; COX C. — Gentamycin, *Med. Clin. N. Amer.*, 1970, *54*, 1305; DAVIES J. — La résistence de bacteries aux agents antimicrobiens, *Triangle*, 1972, *11*, 4, 131; FLYNN E. H. (red.) — Cephalosporins and Penicillins, Academic Press, New-York, 1972; FURESZ S. — Chemical and biological properties of rifampicin, *Antibiotica Chemother.*, 1970, *16*, 316; GALE E. F. — Mechanisms of antibiotic action, *Pharmacol. Rev.*, 1963, *15*, 481; GARROD L. P., O'GRADY F. — Antibiotic and chemotherapy, ed. a III-a, Livingstone, Edimburgh, 1971; GEORGESCU M. — Curs de Microbiologie Generală Medicală, I.M.F. — Bucureşti, 1974; GOLDMAN L. — Griseoful-

Scanned with OKEN Scanner

vin, *Med. clin N. Amer.*, 1970, *54*, 339; GRAHAM R. C. — Antibiotics for treatment of infections caused by gram-positive cocci, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, *58*, 513; INGALL D., SHERMAN J. D. — Chloramphenicol, *Ped. Clin. N. Amer.*, 1968, *15*, 57; JAWETZ E. — Principles of antimicrobial therapy, *Mod. Treat.*, 1964, *1*, 819; KUNIN C. M. — The tetracyclines, *Ped. Clin. N. Amer.*, 1968, *15*, 43. LANG E. — Antibiotherapie, Edit. Sandoz, 1973; LELUAN G., PRASOD M. — Mécanisme d'action des substances antibiotiques, *Chim. Ther.*, 1968, *3*, 3, 227; LORRAIN J. M. — Antibiotherapie; panorama actuel, *Nouv. Presse Méd.*, 1974, *3*, 18; MANN C. H. (red.) — Kanamycin, *Ann. New York Acad. Sci.*, 1966, *132*, 771; MARTIN W. J. — Newer penicilins, *Med. Clin. N. Amer.*, 1967, *51*, p. 1 107; PITTINGER C., ADAMSON R. — Antibiotic blockade of neuromuscular function, A. *Rev. Pharmac.*, 1972, *12*, 169; POPESCU E. A. — Efectele secundare nedorite ale tetraciclinelor. *Viața med.*, 1969, 13, 919; * * * — Second International Symposium on Gentamycin, *J. Infect Dis.*, 1971, *124*, supl. S. 1; * * * — Symposium: Mode of action of antibiotics on microbial walls and membranes, Salton M. R. J., Tomasz A. (red.) — *Ann. New York Acad. Sci.*, 1974, *235*, 1; * * * — Symposium : Rifampicin in the treatment of tuberculosis, *Chest*, 1972, *61*, 517; VOICULESCU M. — Cefalosporinele, *Viața med.*, 1974, *21*, 4, 1; VOICULESCU M. — Reacții adverse la antibiotice, *Viața med.*, 1975, *22*, 2, 1; VOICULESCU M. — Evaluări în utilizarea antibioticelor, *Viața Med.*, 1976, *23*, 4, 97; VOICULESCU M., VALERIU A. — Asocierile de antibiotice, *Medicina internă*, 1974, *24*, 9, 1 049.

40. CHIMIOTERAPICELE ANTIMICROBIENE ȘI ANTIVIROTICE

Această grupă cuprinde o serie de substanțe de sinteză cu acțiune toxică electivă asupra bacteriilor și virusurilor patogene.

40.1. SULFAMIDELE, CO-TRIMOXAZOLUL ȘI SULFONELE

40.1.1. SULFAMIDELE

Sulfamidele sînt o grupă de chimioterapice antimicrobiene al căror nucleu de bază este constituit de *p-aminobenzensulfonamidă* sau amida acidului sulfanilic. Majoritatea compușilor sulfamidici se obțin prin substituire la nivelul grupării amido (N_1) și se denumesc prin radicalul substituit (sau o prescurtare a numelui său), precedat de prefixul sulfa. Un

Scanned with OKEN Scanner

număr mai mic de derivaţi rezultă prin substituire la gruparea amino (N_4), radicalul substituit figurînd la începutul numelui compusului respectiv.

Ca relaţii structură-acţiune, gruparea amino situată în poziţia para faţă de gruparea sulfonamidică este esenţială pentru proprietăţile chimioterapice; substituirea la nivelul acestei grupări (de exemplu prin acilare)

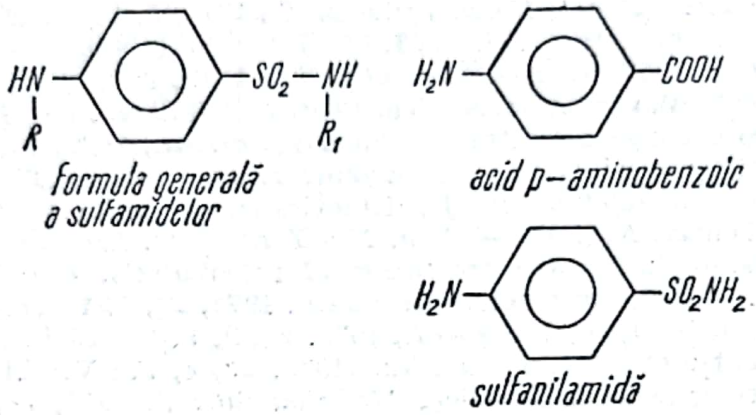


Fig. 83. Formula generală a sulfamidelor; analogia dintre sulfamide şi acidul p-aminobenzoic.

este urmată de inactivare. Substituirea la gruparea amido creşte activitatea, mai ales cînd substituentul este un radical heterociclic aromatic capabil să accentueze electronegativitatea grupării SO_2 (molecula acţionează sub forma ionizată).

Spectrul antibacterian, relativ larg, cuprinde bacterii Gram-pozitiv şi negativ, dintre care sînt mai sensibile *in vitro:* Streptococcus pneumoniae, Str. pyogenes, Neisseria meningitidis, Bacillus anthracis, Corynebacterium diphteriae, Haemophilus ducrey şi H. influenzae, Brucella, Klebsiella pneumoniae, E. coli, Shigella, Pasteurella pestis. Deşi iniţial sensibile, majoritatea tulpinilor de gonococ au devenit rezistente pe parcursul folosirii sulfamidelor; de asemenea sînt actualmente rezistente parte dintre tulpinile de stafilococ, streptococ, pneumococ, meningococ, colibacil şi bacil dizenteric. Alte microorganisme sensibile sînt Nocardia, Actinomyces, Chlamydia, Toxoplasma.

Acţiunea este *predominant bacteriostatică,* dar concentraţiile mari sînt bactericide. Serul, puroiul, produsele de degradare proteică şi autoliză tisulară împiedică efectul antimicrobian. Toxicitatea pentru microorganisme se datoreşte *împiedicării sintezei acidului folic,* factor metabolic indispensabil pentru formarea acizilor nucleici, respectiv pentru înmulţirea celulară. Corespunzător analogiei structurale cu acidul p-aminobenzoic, sulfamidele intră în reacţie în locul acestuia, formînd analogi nefuncţionali ai acidului folic. Excesul de acid p-aminobenzoic împiedică acţiunea antimicrobiană. Rezistenţa microbiană, care apare prin mutaţie şi selecţie şi se poate transmite prin factorul R, este legată mai ales de

capacitatea crescută de sinteză a acidului p-aminobenzoic de către celulele bacteriene. Celulele organismului gazdă, care nu sintetizează acidul folic (ci sînt dependente de aportul exogen), nu sînt sensibile la acţiunea toxică a sulfamidelor.

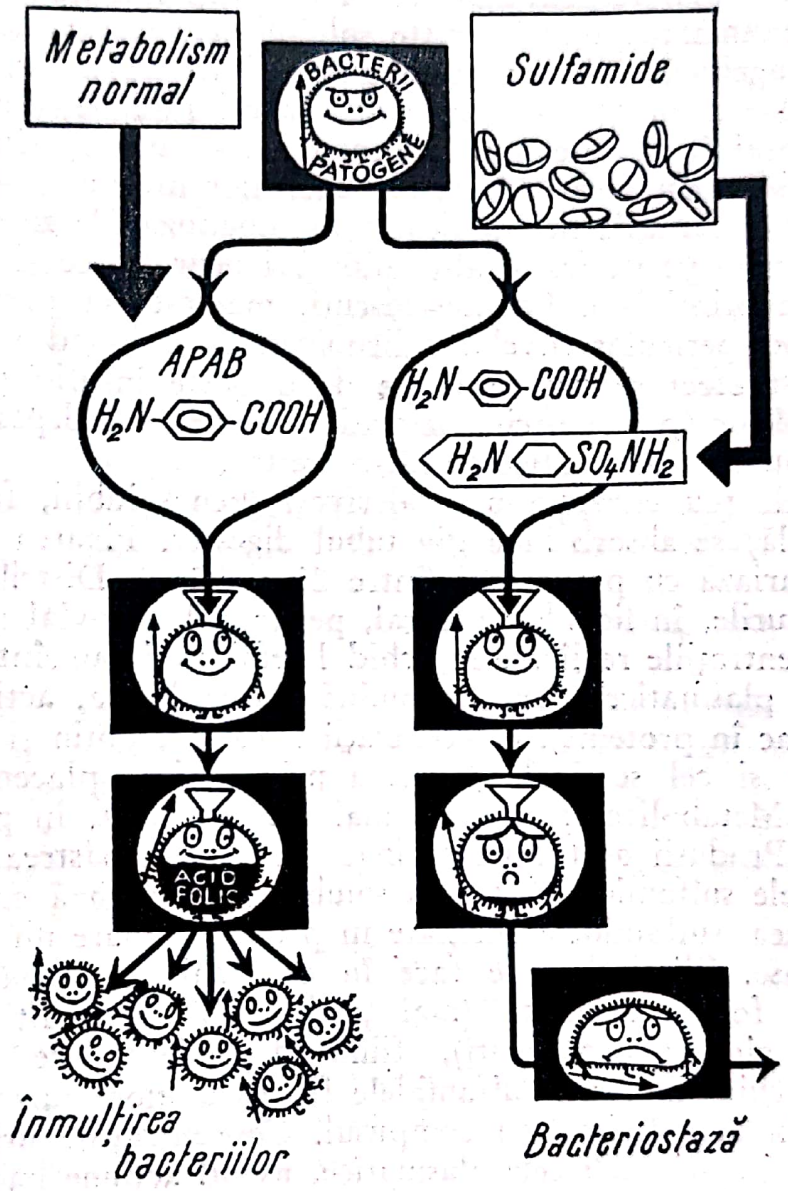


Fig. 84. Mecanismul de acţiune a sulfamidelor, ilustrînd antagonismul competitiv cu acidul p-aminobenzoic (după Laurence D.R. — Clinical Pharmacology, ed. a II-a, p. 37, Churchill, Londra, 1962; caricatura de P. Kneebone).

Reacţiile adverse la sulfamide sînt *relativ frecvente*. Pe prim plan se află reacţiile alergice, care apar la circa 5% dintre bolnavi. Manifestările obişnuite sînt febra şi erupţiile cutanate banale, mai rar boala serului, foarte rar reacţii de tip şoc anafilactic, periarterită nodoasă, eritem multiform Stevens-Johnson, sindrom Behçet, dermatită exfoliativă (cu

evoluţie severă). Tulburările digestive — anorexie, greaţă, vomă, diaree — au o frecvenţă de 1—2%. Sulfamidele puţin solubile pot provoca cristalurie, hematurie, colici, chiar obstrucţie tubulară cu anurie, fenomene datorite depunerii de agregate cristaline în rinichi şi pe căile urinare; aceste accidente pot fi evitate prin ingestia de cantităţi suficiente de apă, eventual prin alcalinizarea urinii (creşte solubilitatea sulfamidelor). Necroza tubulară şi angeita renală necrozantă, de natură toxică sau alergică, survin rareori. De asemenea s-au semnalat cazuri rare de necroză hepatică, toxică sau alergică, diferite tulburări sanguine — anemie hemolitică acută, alergică sau idiosincrazică (deficit al hematiilor în glucozo-6-fosfat dehidrogenază), anemia aplastică toxică, agranulocitoză alergică, trombocitopenie —, nevrită periferică şi alte tulburări neurologice şi psihice, fenomenele de hipotiroidism. La nou-născuţi, mai ales la prematuri, poate creşte în mod periculos nivelul bilirubinemiei, existînd riscul de icter nuclear. Acest efect se datoreşte, pe de o parte insuficienţei metabolizării sulfamidelor (prin deficit enzimatic), pe de alta deplasării bilirubinei de pe proteinele plasmatice de către acestea.

Sulfamidele (cu excepţia unor derivaţi greu solubili, folosiţi pentru acţiunea locală) se absorb bine din tubul digestiv. Fixarea de proteinele plasmatice variază cu preparatul (între 20 şi 90%). Distribuirea se face în toate ţesuturile, în lichidele pleural, peritoneal, sinovial şi în umoarea apoasă. Concentraţiile realizate în lichidul cefalorahidian sînt de 40—80% faţă de cele plasmatice, dar predomină forma liberă, activă (deoarece LCR este sărac în proteine). Concentraţii eficace se obţin şi în bilă, lichidul prostatic şi cel seminal. Trecerea prin bariera placentară se face cu uşurinţă. Metabolizarea are loc mai ales în ficat, în principal prin N_4-acetilare. Produşii acetilaţi sînt inactivi, dar îşi păstrează toxicitatea şi, pentru unele sulfamide, sînt greu solubili (favorizează cristalizarea în urină); de aceea, sulfamidele acetilate în proporţie mare nu sînt în general avantajoase. Eliminarea se face în cea mai mare parte renal, ca atare şi sub formă acetilată (mai puţin alţi metaboliţi — produşi de oxidare, glucuronoconjugaţi), fiind dependentă de starea funcţională a rinichiului. Toate sulfamidele filtrează glomerular; reabsorbţia şi secreţia tubulară variază cu compusul. Concentraţiile urinare sînt de 10—20 ori mai mari decît cele plasmatice, avînd acţiune bactericidă faţă de germenii sensibili; cînd urina este alcalină, sulfamidele sînt mai solubile şi mai active (se reabsorb tubular mai puţin).

Calea obişnuită de administrare este cea orală, doza şi intervalul între doze variind cu preparatul. La nevoie, sulfamidele se pot injecta intravenos, sub formă de săruri sodice. Injectarea intramusculară şi cea intrarahidiană nu sînt recomandabile, deoarece soluţiile, alcaline, sînt foarte iritante. Aplicarea locală trebuie evitată din cauza eficacităţii reduse — ţesuturile necrozate şi puroiul conţin cantităţi mari de acid p-aminoben-

Scanned with OKEN Scanner

zoic, care acţionează antagonist; de asemenea reacţiile alergice sînt frecvente.

Sulfamidele sînt actualmente mai puţin folosite decît în trecut, datorită frecvenţei mari a tulpinilor bacteriene rezistente şi a disponibilităţii altor agenţi antimicrobieni, mai eficace şi mai puţin toxici (mai ales antibiotice). Ele au rămas medicaţia de ales în nocardioză (se asociază eventual cu streptomicină sau ampicilină), şancrul moale, trahom (administrare sistemică şi locală), conjunctivita cu incluzii (aplicaţii locale). De asemenea sînt uneori utile, asociate altor chimioterapice, în toxoplasmoză (pirimetamină plus sulfamidă) şi în malarie. Pot fi indicate, atît curativ cît şi ca mijloc de chimioprofilaxie, în meningita cu tulpini sensibile de meningococ. Se obţin uneori rezultate bune în infecţiile urinare cu germeni sensibili (mai ales E. coli şi Pr. mirabilis) — cistită acută şi cronică, infecţii cronice ale tractului urinar superior (dar nu pielonefrită acută), bacilurie asimptomatică, infecţii urinare recurente. Deşi nu sînt medicaţia de ales, reprezintă o alternativă în dizenteria cu bacili sensibili. O altă indicaţie este profilaxia reumatismului poliarticular acut, la bolnavii cu alergie la penicilină sau atunci cînd streptococii sînt rezistenţi la aceasta dar sensibili la sulfamide.

40.1.1.1. SULFAMIDELE FOLOSITE ÎN INFECŢII SISTEMICE

Sulfamidele din această grupă se *absorb şi acţionează în tot organismul,* fiind utile în infecţii sistemice, meningite, infecţii urinare.

Unele sulfamide au *acţiune rapidă şi de durată scurtă sau medie,* fiind indicate mai ales în *infecţiile acute.* Folosirea diferenţiată este în funcţie de particularităţile farmacocinetice. Dozele obişnuite sînt de 2—3 g iniţial, apoi cîte 1 g la fiecare 4—6 ore.

Alte sulfamide au *acţiune lentă şi prelungită.* Ele se fixează în proporţie mare de proteinele plasmatice, sub formă inactivă. Realizează lent concentraţii plasmatice relativ mici — de aceea nu sînt potrivite pentru infecţiile acute, grave. Eliminarea lentă permite folosirea a 1—2 doze/zi. Durata lungă a acţiunii este avantajoasă în *infecţiile cronice sistemice* sau *urinare,* dar poate fi cauză de *fenomene toxice cumulative.* Un efect toxic foarte grav îl constituie sindromul Stevens-Johnson, care se manifestă printr-o erupţie eritemato-ulceroasă multiformă, cu leziuni întinse ale pielii şi mucoaselor.

Sulfanilamida (*sulfanilamid, prontosil album*) şi **sufatiazolul**$^{+}$ (*sulfathiazol, cibazol, eleudron*), sulfamide cu acţiune rapidă şi de scurtă durată, nu sînt recomandabile din cauza toxicităţii mari.

Sulfafurazolul (*sulfafurazolul, gantrisin, neoxazol*$^{+}$, *sulfisoxazol*) are acţiune rapidă şi de scurtă durată. Se absoarbe repede din intestin, realizează concentraţii plasmatice mari şi se distribuie în lichidul extra-

Scanned with OKEN Scanner

celular. Concentrația în LCR reprezintă circa 40% din cea plasmatică. Se elimină renal, practic total în 24 ore. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de 5 ore. Concentrațiile active în urină sînt foarte mari — este de ales în infecțiile urinare (dar la bolnavii cu insuficiență renală este necesară prudență). Atît sulfafurazolul, cît și forma sa acetilată (a cărei proporție în urină este de aproximativ 30%) sînt bine solubile, riscul cristalizării fiind mic. Frecvența reacțiilor adverse este comparativ mică, dar, ca și pentru celelalte sulfamide, sînt posibile tulburări alergice și, rareori, accidente toxice. Se administrează oral, la adulți o doză inițială de 2—4 g, apoi cîte 1 g la 4 ore în infecțiile sistemice, sau la 6 ore în infecțiile urinare; doza la copii este de 150 mg/kg și zi (fracționat, la 4 ore, fără a depăși 6 g/zi). Există și preparate injectabile intravenos, 100 mg/kg și zi (fracționat la 6—8 ore).

Sulfadiazina (*sulfadiazin*), o altă sulfamidă cu acțiune rapidă și de scurtă durată, se distribuie extra- și intracelular. Realizează concentrații comparativ mari în LCR — este de ales în meningite. Concentrațiile în urină sînt mari, bactericide, dar poate cristaliza la acest nivel (se recomandă ingestia de cantități mari de lichide, eventual alcalinizarea urinii). Administrarea se face pe cale orală, la adulți inițial 2—4 g, apoi cîte 1 g la 4—6 ore; la copii 150 mg/kg și zi (fără a depăși 6 g). Există și preparate injectabile.

Sulfametoxazolul (*sulfamethoxazolum, gantanol*) are acțiune relativ lentă și de durată medie. Este indicat în infecțiile sistemice și în cele urinare, administrîndu-se oral; dozele recomandate la adult sînt de 2 g inițial, apoi cîte 1 g la 12 ore (la 8 ore în infecțiile grave). Volumul urinii trebuie să depășească 1 200 ml în 24 ore, pentru a evita cristaluria; în cazul folosirii îndelungate este utilă alcalinizarea urinii.

În asociație cu trimetoprimul, sulfametoxazolul intră în compoziția preparatului *co-trimoxazol.*

Sulfafenazolul (*sulfaphenazol, orisul*) se absoarbe relativ repede și are acțiune prelungită. Este utilizat în infecțiile sistemice și urinare, doza utilă fiind de 1—1,5 g la fiecare 12 ore, timp de 2 zile, apoi cîte 500 mg la același interval. Poate provoca fenomene toxice cumulative.

Sulfadimetoxina (*sulfadimethoxine, madribon*) și **sulfametoxipiridazina** (*sulfamethoxypyridazin, kinex, lederkin, sultirene*) sînt *sulfamide retard.* Concentrația plasmatică maximă se realizează la 4—6 ore de la administrarea unei singure doze orale. Se leagă în proporție de circa 90% de proteine, concentrația formei active în plasmă fiind relativ mică pentru dozele terapeutice. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 30—40 ore. Se elimină renal lent, în decurs de cîteva zile, reabsorbția tubulară fiind importantă. În urină predomină metaboliții inactivi, dar concentrațiile realizate de forma activă sînt obișnuit suficiente pentru a fi eficace. Riscul de cristalurie este mic. Sînt indicate în infecții siste-

Scanned with OKEN Scanner

mice sau urinare cronice. Se administrează oral, la început 1—2 g, apoi cîte 500 mg o dată pe zi (se recomandă ca tratamentul să nu depăşească o săptămînă). Efectele toxice sînt frecvente şi uneori severe; s-au semnalat cazuri grave de sindrom Stevens-Johnson şi de miocardită (probabil alergică). Utilizarea la copii trebuie evitată.

Sulfametina (*sulfametin*+, *sulfamethoxydiazin, bayrena, durenat*), izomer al sulfametoxipiridazinei, are proprietăţi asemănătoare, dar este considerată ca mai puţin toxică.

40.1.1.2. SULFAMIDELE FOLOSITE PENTRU ACŢIUNEA LA NIVELUL INTESTINULUI

Ftalilsulfatiazolul+ (*phtalylsulfathazol*) şi **succinilsulftiazolul** (*succinylsulfathiazol*) sînt sulfamide insolubile şi inactive ca atare. Ajunse în colon, eliberează sub influenţa florei intestinale sulfatiazol activ, care acţionează local. Absorbţia este minimă (5%), majoritatea eliminîndu-se prin scaun. Ftalilsulfatiazolul este considerat mai eficace. Se administrează oral, 5—8 g/zi, fracţionat, fiind indicat în dizenteria bacilară şi pentru pregătirea preoperatorie a colonului. Poate fi cauză de disbacterie intestinală, hipoprotrombinemie (prin distrugerea germenilor care sintetizează vitamina K), reacţii alergice (febră, erupţii cutanate).

Salazosulfapiridina (*salazosulfapyridin, salicylazosulfapyridin, salazopyrin*), administrată oral, se desface în intestin în sulfapiridină, care se absoarbe parţial, şi în acid aminosalicilic, care se elimină în majoritate prin scaun. Folosită în doză de 4—8 g/zi (fracţionat, la 4 ore) provoacă remisiune la parte dintre bolnavii cu *colită ulceroasă*, fiind de ales în cazurile uşoare sau moderate (cele severe necesită medicaţie cortizonică); dozele mici — 500 mg la fiecare 6—8 ore — sînt utile pentru întreţinerea beneficiului terapeutic. S-au obţinut rezultate bune şi în enterita regională şi colita granulomatoasă. Mecanismul de acţiune nu este precizat; este posibil să intervină şi alte efecte decît cel antibacterian. Ca reacţii adverse, sînt frecvente greaţa şi fenomenele alergice (febră, erupţii cutanate, artralgii). S-au semnalat cazuri de anemie toxică, anemie hemolitică idiosincrazică (la cei cu deficit al hematiilor în glucozo-6-fosfat dehidrogenază) şi agranulocitoză alergică.

40.1.1.3. SULFAMIDE FOLOSITE LOCAL

Sulfacetamida sodică, sub formă de soluţie apoasă (este bine solubilă la un pH aproape de neutralitate) sau de unguent 10—30%, se foloseşte curativ şi profilactic, mai ales în infecţii oculare cu germeni sensibili. Are avantajul de a nu fi iritantă şi de a provoca rareori sensibilizare (este însă contraindicată la bolnavii cu alergie la sulfamide).

Scanned with OKEN Scanner

Mafenidul (*mafenide, marfanil, sulfamylon*) este un omolog al sulfanilamidei. Spectrul antimicrobian, asemănător sulfamidelor, prezintă unele particularităţi — o activitate mai mare faţă de anaerobi şi afectarea unor tulpini sulfamidorezistente. Acţiunea, care are alt mecanism decît al sulfamidelor, nu este antagonizată de acidul p-amino-benzoic. Mafenidul este eficace în plăgi purulente şi în prezenţa ţesutului necrozat. Se foloseşte în concentraţii de 1—5%, în aplicaţii pe piele sau mucoase. Este avantajos mai ales în arsuri, pentru profilaxia infecţiilor (este eficace şi faţă de Pseudomonas). Ca reacţii adverse, poate provoca iritaţie locală şi fenomene alergice.

40.1.2. CO-TRIMOXAZOLUL

Co-trimoxazolul (*co-trimoxazol, co-moxazole, bactrim, biseptol, eusaprim, septrin, sumetrolin*) este o asociaţie de *sulfametoxazol*, o sulfamidă şi *trimetoprim* (*trimethoprime*), un derivat diaminopirimidinic înrudit cu pirimetamina (chimioterapic antimalaric).

Trimetoprimul are acţiune antibacteriană cu un spectru asemănător sulfamidelor, dar potenţa este de cel puţin 20 ori mai mare decît a a sulfametoxazolului. Asociaţia sulfametoxazol-trimetoprim acţionează *bactericid*, între cele 2 substanţe existînd *relaţii de potenţare*. Spectrul antibacterian este mai larg decît pentru fiecare chimioterapic în parte — germenii rezistenţi la una din componente pot fi sensibili la cealaltă. Sînt sensibile toate tulpinile de pneumococ, meningococ şi b. difteric, ca şi majoritatea celor de stafilococ auriu (inclusiv germenii rezistenţi la penicilina G şi meticilină), streptoc piogen, viridans şi enterococ, gonococ, E. coli, Hemophilus, Proteus mirabilis, Enterobacter, Salmonella, Shigella, Serratia, Brucella abortus, Nocardia asteroides. Rezistenţa se dezvoltă relativ rar.

Ca mecanism, co-trimoxazolul exercită o *acţiune inhibitorie secvenţială asupra sintezei folaţilor activi*. Sulfamida inhibă încorporarea acidului p-aminobenzoic în acidul folic la nivelul celulelor bacteriene, iar trimetoprimul împiedică transformarea acidului dihidrofolic în acid tetrahidrofolic, formă de folat activă biologic. Acţiunea trimetoprimului se datoreşte inhibării dihidrofolat reductazei, enzima microbiană fiind interesată electiv (pentru inhibarea dihidrofolat reductazei la om sînt necesare concentraţii de chimioterapic de 50 000 ori mai mari decît în cazul bacteriilor).

Co-trimoxazolul poate provoca, ca şi sulfamidele, reacţii alergice, mai frecvent erupţii cutanate şi febră, rareori icter colestatic alergic, foarte rar accidente grave (dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell). De asemenea, poate fi cauză de tulburări digestive — greaţă, vomă, mai rar diaree, uneori stomatită. Sînt posibile

Scanned with OKEN Scanner

tulburări hematologice diverse: anemia aplastică, anemie hemolitică, granulocitopenie chiar agranulocitoză, trombocitopenie, dar frecvența acestora este foarte mică. La anumiți bolnavi cu o stare latentă de deficit folic, poate apărea anemie megaloblastică, care cedează la admi-

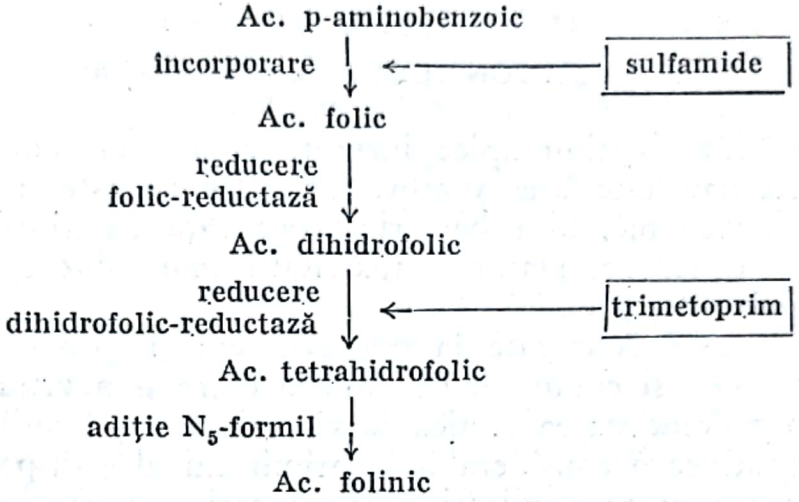


Fig. 85. Inhibarea secvențială a sintezei acidului folic în forma sa activă prin co-trimoxazol (asociația sulfametoxazol-trimetoprim).

nistrarea de leucovorină (acid folinic). Reacțiile adverse de ordin neuropsihic — cefalee, stare depresivă, halucinații — sînt rare.

Co-trimoxazolul se absoarbe bine din intestin; după administrarea orală a unei doze unice, concentrația plasmatică maximă este atinsă la 2 ore pentru trimetoprim și la 4 ore pentru sulfametoxazol. Raportul concentrațiilor plasmatice de trimetoprim și sulfametoxazol, la dozele terapeutice de co-trimoxazol, este de 1/20, fiind optimal pentru relațiile de sinergism între cele 2 substanțe active. Timpul de înjumătățire este de 16 ore pentru trimetoprim și 10 ore pentru sulfametoxazol. Trimetoprimul se leagă în proporție mică de proteinele plasmatice, sulfametoxazolul în proporție de 60—70%. Difuziunea tisulară este bună, chimioterapicele trec în concentrații active în LCR și realizează concentrații mari în bilă. Excreția se face urinar, ca atare și sub formă de metaboliți. Insuficiența renală favorizează acumularea.

Preparatele de co-trimoxazol conțin, într-un comprimat, 400 mg sulfametoxazol și 80 mg trimetoprim. Se administrează oral, dozele obișnuite la adult fiind de 2 comprimate de 2 ori pe zi, timp de 1—2 săptămîni. În insuficiența renală cu un clearance al creatininei de 30—15 ml/minut, doza se scade la 2 comprimate o dată pe zi, iar cînd clearance-ul este sub 15 ml, medicamentul este contraindicat.

Co-trimoxazolul este util în infecții acute ale tractului urinar inferior, în infecții urinare cronice sau recurente și în baciluria asimpto-

matică, ca și în unele infecții genitale — uretrită gonococică acută, infecții ale prostatei. De asemenea, poate fi folosit cu succes în pneumonie, bronșite cronice acutizate, bronșiectazie, abces pulmonar. În febra tifoidă este eficace atît ca tratament curativ, cît și pentru sterilizarea purtătorilor.

40.1.3. SULFONELE ȘI ALTE ANTILEPROASE

Sulfonele sînt chimioterapice înrudite chimic cu sulfamidele. Spectrul antimicrobian este asemănător, iar acțiunea este antagonizată de acidul p-aminobenzoic. Sînt bacteriostatice față de Mycobacterium tuberculosis și M. leprae. Datorită toxicității mari sînt folosite exclusiv pentru tratamentul leprei.

Administrarea îndelungată la bolnavii leproși provoacă suprimarea leziunilor mucoase și cutanate; leziunile oculare și nevrita sînt mai puțin influențate. Vindecarea clinică survine după 1—3 ani de tratament; bacilii se împuținează considerabil în primii ani, dar dispar numai după 3—5 ani. Întreruperea medicației este uneori urmată de recăderi. Bacilul leprei poate deveni rezistent la sulfone, în timpul tratamentului.

Efectele nedorite sînt frecvente: anorexie, greață, vomă, cefalee, amețeli, tahicardie, methemoglobinemie, anemie hemolitică (apar mai ales în primele luni). Dozele mari pot provoca stări depresive. Parte din bolnavi (2%) prezintă reacții alergice — erupții, febră, limfadenopatie, rareori hepatită, foarte rar agranulocitoză. Uneori se produce o reactivare a leziunilor leproase (urmată de involuție), ceea ce impune micșorarea dozei, eventual asocierea de cortizoni.

Sulfonele se administrează oral. Eliminarea se face lent, ceea ce explică toxicitatea cumulativă.

Diafenilsulfona (*diaphenylsulfon, dapsone, DDS, disulone*) este principala sulfonă folosită terapeutic. Tratamentul se începe cu 25—50 mg de 2 ori/săptămînă, crescînd cu cîte 50—100 mg în fiecare lună, pînă la doza de 200—400 mg de 2 ori/săptămînă. Medicația se administrează fără întrerupere, timp de cîțiva ani.

Aldesulfona sodică (*aldesulfon natrium, diamidin, diasone, sulfoxone sodium*) este o altă sulfonă. Are proprietăți asemănătoare diafenilsulfonei. Reprezintă o alternativă avantajoasă la leproșii cu intoleranță gastrică la aceasta.

Clofazimina (*clofazimine*) este un derivat fenazinic utilizat ca antilepros în cazurile rezistente sau la bolnavii cu intoleranță la diafenilsulfonă. Ca reacții adverse s-au semnalat diaree, cefalee, pigmentație roșie-brună a pielii (reversibilă lent). Se administrează oral, efectul fiind prelungit (se acumulează în grăsimi și țesutul reticuloendotelial, de unde este lent eliberată).

Scanned with OKEN Scanner

Tioacetazona (*thioacetazone, amithiozone*), tiosemicarbazonă folosită ca antituberculos, este rezervată bolnavilor de lepră care nu răspund la sulfone sau nu le suportă.

40.1.4. IZONIAZIDA, ETAMBUTOLUL ȘI ALTE CHIMIOTERAPICE ANTITUBERCULOASE

Medicația antituberculoasă specifică cuprinde o serie de chimioterapice și antibiotice. Deoarece bacilii tuberculoși sînt localizați în parte intracelular și în leziuni greu accesibile, au perioade de latență metabolică, dezvoltă repede rezistență și cîteodată se prezintă sub forme atipice, greu vulnerabile, tratamentul trebuie să asocieze mai multe antituberculoase și să fie îndelungat. Medicamentele se pot administra zilnic, dar actualmente se preferă folosirea schemelor intermitente — administrare bisăptămînal, sub supravegherea personalului sanitar (această modalitate este considerată ca mai eficace, cu mai puține riscuri de reacții adverse și, în special, asigură regularitatea tratamentului).

Antituberculoasele majore, intens active, folosite pentru tratamentul inițial și de consolidare, sînt *streptomicina, rifampicina* (antibiotice) *izoniazida și etambutolul*. În caz de intoleranță, sau cînd germenii sînt rezistenți, oricare din acestea pot fi înlocuite prin *antituberculoase de rezervă* sau de *releu*.

Izoniazida^{+} (*isoniazid, rimifon*), hidrazida acidului izonicotinic, are *acțiune toxică specifică asupra Mycobacterium tuberculosis*. Este bacteriostatică cînd germenii sînt în repaus și bactericidă față de cei în

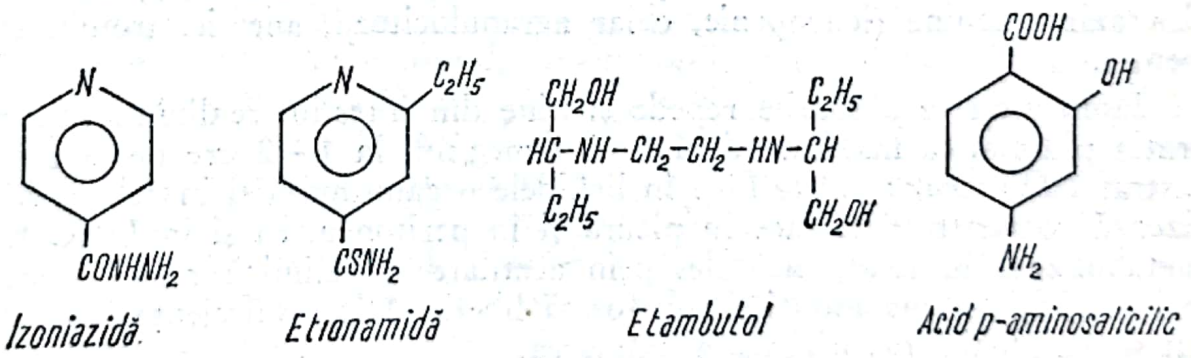


Fig. 86. Structura chimică a unor chimioterapice antituberculoase.

creștere. Concentrația minimă inhibitorie este de circa 0,25 mcg/ml. *In vivo* este activă și față de germenii intracelulari; de asemenea pătrunde în focarele cazeoase. Micobacteriile atipice nu sînt afectate (cu excepția M. kansasii).

Mecanismul acțiunii antibacteriene nu este precizat. Chimioterapicul interferează cu un număr mare de procese metabolice — inhibă sinteza

Scanned with OKEN Scanner

acidului micolic din structura peretelui celular al bacilului tuberculos, modifică metabolismul şi glicoliza, deprimă sinteza acizilor nucleici.

Majoritatea populaţiilor de M. tuberculosis sînt iniţial sensibile la izoniazidă. Mutanţii rezistenţi (care nu captează chimioterapicul) se selecţionează însă în cîteva săptămîni, astfel încît după 5 luni de tratament cu izoniazidă, ca medicaţie unică, toate cazurile devin rezistente. Asocierea cu alte chimioterapice şi antibiotice întîrzie, chiar evită instalarea rezistenţei (dacă expunerea nu este prea îndelungată).

Izoniazida provoacă *frecvent tulburări neurologice:* polinevrite (cu afectare senzitivo-motorie şi vasomotorie), mai rar convulsii, nevrită optică, fenomene de encefalopatie toxică. Polinevrita, care survine la circa 15% din bolnavii sub tratament cronic, poate fi evitată prin asocierea de *piridoxină* 100 mg zilnic — ea se datoreşte deficitului acestei vitamine (chimioterapeuticul favorizează eliminarea şi interferează probabil cu anumite funcţii metabolice ale vitaminei B_6). De asemenea au fost semnalate cazuri de anemie prin deficit de piridoxină. Uneori apar tulburări psihice diverse, mai ales euforie, în cazuri rare chiar manifestări psihotice; este posibil ca aceste fenomene să fie legate de acţiunea izoniazidei, de inhibare a monoaminooxidazei. Alte reacţii adverse puse pe seama inhibării MAO sînt uscăciunea gurii, constipaţia, dificultatea în micţiune. La aproximativ 1% din bolnavi (mai puţin la tineri, mai mult la bătrîni şi la hepatici) este afectat ficatul, uneori cu icter, precedat de oboseală, anorexie, stare de rău; continuarea tratamentului poate avea drept consecinţă lezarea gravă a ficatului (necroză multilobulară); patogenia acestui accident nu este precizată (alergic, toxic?). Fenomenele alergice sînt relativ rare: febră, erupţii cutanate, fenomene atritice, vasculită, discrazii sanguine (leucopenie, chiar agranulocitoză, anemie, trombocitopenie).

Izoniazida se absoarbe repede şi bine din intestin, realizînd concentraţia plasmatică maximă, de 1,3—3,4 mcg/ml, la 1—2 ore de la administrare. *Difuzează foarte bine* în lichidele organismului şi în celule. Realizează concentraţii eficace în pleură şi în peritoneu, ca şi în LCR. Este metabolizată în ficat, mai ales prin acetilare. Se elimină relativ repede prin rinichi, ca metaboliţi şi sub formă liberă. Atît insuficienţa hepatică, cît şi cea renală, favorizează acumularea.

Există diferenţe mari în procesul de biotransformare a izoniazidei. Distribuirea este bimodală, corespunzător unei populaţii de *inactivatori rapizi* şi a alteia de *inactivatori lenţi.* Această trăsătură farmacocinetică este controlată monogenic şi depinde de activitatea N-acetiltransferazei, principala enzimă responsabilă de inactivarea chimioterapicului. În condiţiile tratamentului cu doze repetate, concentraţia plasmatică a izoniazidei, la inactivatorii lenţi, este ceva mai mult decît dublă, faţă de inactivatorii rapizi; timpului de înjumătăţire plasmatică este de res-

Scanned with OKEN Scanner

pectiv 140—200 minute şi 45—80 minute. Clinic, baciloscopia se negativează mai repede, iar frecvenţa polinevritei şi hepatitei este mai mare la inactivatorii lenţi.

Ca interrelaţii de ordin farmacocinetic, acidul p-aminosalicilic, administrat odată cu izoniazida, îi creşte concentraţia plasmatică, diminuîndu-i inactivarea prin acetilare. Asocierea izoniazidei cu fenitoina poate duce la fenomene toxice — sedare excesivă, ataxie etc. — date de antiepileptic, a cărei metabolizare este inhibată de chimioterapic.

Izoniazida se administrează obişnuit pe cale orală, doza uzuală la adult fiind de 5—10 mg/kg şi zi, iar la copii 10—20 mg/kg şi zi (fracţionat). În cazul regimului intermitent, se recomandă 15 mg/kg de 2 ori pe săptămînă (în asociaţie cu rifampicină sau streptomicină şi etambutol). Pentru profilaxie, izoniazida se administrează ca medicaţie unică, 30 mg/zi la adult, 7—10 mg/kg şi zi la copii (fără a depăşi 300 mg). Există şi preparate injectabile (intramuscular, în perfuzii intravenoase, în seroase, intrarahidian).

Izoniazida este un chimioterapic antituberculos major, de ales în fazele incipiente, în etapele acute şi ori de cîte ori există riscul de meningită. În formele recente de tuberculoză, încă netratate, se recomandă două regimuri bifazice: în primele 3 luni izoniazidă + rifampicină (în cazurile cu baciloscopie pozitivă la examen direct) sau izoniazidă + streptomicină + etambutol (în cele cu baciloscopie pozitivă numai la culturi); în următoarele 6 luni se face un tratament de consolidare cu izoniazidă + etambutol (sau streptomicină). Chimioterapicul este indicat în tuberculoza pulmonară, tuberculoza miliară, meningita tuberculoasă, tuberculoza genitourinară, tuberculoza osoasă şi articulară, pleurezia şi peritonita tuberculoasă etc.

Etambutolul^{+} (*ethambutol, myambutol*) este alt chimioterapic cu *acţiune electivă asupra M. tuberculosis*, a cărei creştere este inhibată la concentraţii în jurul a 1 mcg/ml. *In vitro* este eficace faţă de circa 75% din tulpinile de bacil uman, iar *in vivo*, asociat izoniazidei, negativează 95% din cazurile recente de tuberculoză. Micobacteriile atipice sînt mai puţin sensibile. Mecanismul acţiunii antituberculoase nu este cunoscut. *In vitro* rezistenţa se dezvoltă foarte lent, iar clinic apariţia rezistenţei este foarte rară.

Reacţiile adverse sînt relativ rare. Principalul pericol sînt *accidentele oculare* — nevrită optică retrobulbară, bilaterală sau unilaterală, axială sau periaxială. Simptomele constau în discromatopsie pentru verde şi uneori roşu, micşorarea acuităţii vizuale, scotoame, îngustarea cîmpului vizual. Tulburările apar după 2—3 luni de tratament cu doze mari şi sînt obişnuit lent reversibile la oprirea medicaţiei (ulterior aceasta poate fi eventual reluată, cu doze mai mici). Posibilitatea accidentelor oculare impune examenul oftalmologic la începutul tratamentului,

Scanned with OKEN Scanner

apoi în fiecare lună. Alte reacţii adverse survin rareori şi sînt de regulă minore: tulburări digestive (greaţă, vomă, diaree), erupţii cutanate alergice, febră şi dureri musculare, cefalee, ameţeli, parestezii, stare confuzivă.

Etambutolul, administrat oral, se absoarbe în proporţie de aproximativ 75%, doza de 25 mg/kg realizînd, după 2—4 ore, concentraţia plasmatică maximă — în medie 5 mcg/ml. Timpul de înjumătăţire plasmatică este de 6—8 ore. În sînge, chimioterapicul trece în cantităţi mari în eritrocite, de unde se eliberează cu încetul. Difuzează bine în ţesuturi. Se elimină în majoritate renal, mai ales prin filtrare glomerulară, ca atare şi mai puţin ca metaboliţi inactivi. Insuficienţa renală favorizează acumularea.

Se administrează oral, doza la adult (nu este recomandabil la copiii sub 13 ani) fiind de 25 mg/kg şi zi, apoi 20 mg/kg şi zi. În cazul folosirii schemelor intermitente, se administrează bisăptămînal 40 mg/kg (în asociaţie cu izoniazida şi streptomicina). La bolnavii cu insuficienţă renală (funcţia rinichiului trebuie supravegheată) dozele se reduc corespunzător.

Etambutolul este actualmente folosit ca antituberculos major (a înlocuit acidul p-aminosalicilic în schemele clasice de tratament). Este indicat, în asociaţie cu alte chimioterapice şi antibiotice, în tuberculoza pulmonară, tuberculoza miliară, meningita tuberculoasă, tuberculoza genitourinară, tuberculoza osoasă şi articulară etc.

Etionamida (*ethinamide, nizotin*$^{+}$, *trecator*) este un derivat al tioizonicotinamidei, activ *in vitro* faţă de M. tuberculosis la concentraţii de 0,6—2,5 mcg/ml; micobacteriile atipice sînt obişnuit rezistente. Este eficace faţă de bacilii tuberculoşi rezistenţi la izonazidă, etambutol şi streptomicină. Deşi poate dezvolta repede rezistenţă *in vitro*, fenomenul este rar în condiţiile folosirii clinice, în asociaţii polichimioterapice.

Reacţiile adverse sînt frecvente: intoleranţă gastrică (anorexie, greaţă, vomă), icter prin citoliză toxică (este necesar controlul valorii transaminazelor pe parcursul tratamentului), hipotensiune ortostatică, tulburări neuropsihice — somnolenţă, stare depresivă, rareori nevrită periferică, convulsii (apar mai ales în prezenţa antecedentelor de acest tip, sau cînd se asociază cu izoniazida sau cicloserina). La diabetici, etionamida poate îngreuna controlul hiperglicemiei; de asemenea afectarea ficatului este mai frecventă.

Etionamida se administrează oral, începînd cu 500 mg/zi şi crescînd cu cîte 125 mg la fiecare 5 zile, pînă la doza eficace obişnuit, de 750 mg — 1 g/zi. Pentru a evita tulburările digestive se recomandă fracţionarea în 2 prize, la mese. În caz de intoleranţă gastrică se poate recurge la perfuzii intravenoase.

Scanned with OKEN Scanner

Etionamida este indicată în principal pentru *înlocuirea unuia dintre antituberculoasele majore*, în caz de intoleranţă a bolnavilor sau rezistenţă a germenilor la acesta. Substituirea se face de obicei prin 2 agenţi de releu — de exemplu etionamidă şi pirazinamidă sau etionamidă şi cicloserină — administraţi zilnic. În ultimul timp etionamida a fost recomandată şi ca tratament iniţial al tuberculozei (în asociaţie).

Protionamida (*prothinamide*) are proprietăţi asemănătoare etionamidei. Este ceva mai bine suportată gastric.

Pirazinamida (*pyrazinamid*), un analog pirazinic al nicotinamidei, este alt *tuberculostatic de releu*. Are acţiune hepatotoxică — este necesar controlul valorilor transaminazelor serice înainte de începerea tratamentului şi pe tot parcursul; chimioterapicul este contraindicat la hepatici, iar creşterea transaminazelor impune oprirea imediată a tratamentului. Alte reacţii adverse sînt anorexia, greaţa, voma, creşterea uricemiei (eventual artralgii), reacţii alergice, decompensarea diabetului.

Morfazinamida (*morphazinamide, piazoline*) are proprietăţi asemănătoare pirazinamidei şi provoacă aceleaşi reacţii adverse, dar cu o frecvenţă mai mică.

Para-aminosalicilatul de sodiu (PAS^+) are *acţiune tuberculostatică electivă*. Concentraţiile active *in vitro* sînt de ordinul a 1 mcg/ml; inoculul bogat de bacili îi diminuează mult activitatea. Este probabil că intoxicarea germenilor se datoreşte împiedicării sintezei acidului folic (prin inhibarea enzimei care catalizează formarea acidului dihidropteroic). Apariţia şi selecţia mutanţilor rezistenţi se face relativ lent; asocierea cu alte antituberculoase întîrzie dezvoltarea rezistenţei la fiecare medicament în parte.

Efectele nedorite sînt *frecvente*. Pot apărea greaţă, vomă, diaree prin iritaţie gastrointestinală (este contraindicat la ulceroşi), mai rar proteinurie şi hematurie prin iritaţie renală. Voma, diareea şi pierderea de electroliţi prin urină explică oliguria şi retenţia azotată, care survin uneori. Tratamentul îndelungat poate duce la scăderea protrombinemiei (se administrează vitamina K). S-au semnalat fenomene de hipotiroidism şi gușă (care se tratează cu hormoni tiroidieni). Rareori apar tulburări de comportament, excepţional cu caracter psihotic. Printre efectele nedorite de natură alergică sînt: febră, erupţii cutanate, limfadenopatie, icter, hepatită, pancreatită, nefrită, leucopenii (chiar agranulocitoză), trombocitopenie, infiltraţii pulmonare, care survin în majoritate după 3—8 săptămîni de tratament şi impun oprirea medicaţiei.

Aminosalicilatul se absoarbe bine din intestin. După administrarea orală a unei doze de 4 g, concentraţia sanguină maximă — 75 mcg/ml — se obţine la 1½—2 ore. Timpul de înjumătăţire plasmatică este scurt — 1 oră. Distribuirea se face în întregul compartiment lichidian, în

Scanned with OKEN Scanner

pleură şi în focarele cazeoase; pătrunde şi în LCR, dar concentraţiile rămîn mici, probabil datorită eliminării continue prin transport activ. Este în parte metabolizat în ficat, prin acetilare; procesul este comun cu cel care asigură bioinactivarea izoniazidei, de aceea p-aminosalicilatul inhibă, în oarecare măsură metabolizarea acestui chimioterapic antituberculos major, crescîndu-i concentraţia formei active. Eliminarea p-aminosalicilatului se face repede, în majoritate pe cale renală, peste 50% sub formă acetilată, dar în parte ca atare. Insuficienţa renală (care reprezintă o contraindicaţie) favorizează acumularea. Concentrarea în urină face necesară ingestia de cantităţi mari de lichide, eventual alcalinizarea urinii (pentru evitarea cristaluriei).

Aminosalicilatul de sodiu este de preferat acidului aminosalicilic, deoarece este mai stabil şi foarte solubil în apă (în anumite situaţii pot fi folosite şi alte săruri — de potasiu sau de calciu). Se administrează obişnuit oral, sub formă de drajeuri sau de pulbere efervescentă. Dozele recomandate sînt de 6—12 g/zi, fracţionat în 2—3 prize, după mese (dacă toleranţa gastrică este bună se poate administra şi o singură doză pe zi). În calcularea dozei trebuie ţinut seama că 1 g acid p-aminosalicilic corespunde cu 1,38 g sare sodică.

Utilizarea p-aminosalicilatului de sodiu este actualmente redusă. Indicat în trecut ca antituberculos major, a fost înlocuit cu alte chimioterapice, mai active şi mai bine suportate. Este uneori util ca *antituberculos de releu*, mai ales în asociaţie cu izoniazida.

Tiocarlidul+ *tiocarlidum, isoxyl*), compus derivat de tiocarbanilidă, are acţiune antituberculoasă comparabilă cu aceea a p-aminosalicilatului de sodiu. Concentraţia activă *in vitro* este de 0,1—5 mcg/ml, iar cea realizată în sînge de 2—5 mcg/ml. Dezvoltă rezistenţă (încrucişată cu tioacetazona). În asociaţie, întîrzie apariţia rezistenţei la antituberculoasele majore. Efectele nedorite sînt minore: fenomene de iritaţie digestivă, erupţii cutanate alergice. Se administrează oral, 6 g/zi (în trei prize, la mese). Este util în formele cronice de tuberculoză pulmonară şi extrapulmonară cu germeni rezistenţi la alte antituberculoase. Poate înlocui PAS-ul la bolnavii care nu-l suportă.

Tioacetazona (*thioacetazone, amithiozone*), un derivat tiosemicarbazonic, are acţiune bacteriostatică de intensitate medie faţă de Mycobacterium tuberculosis şi M. leprae. Este folosită limitat ca *antituberculos de releu.* Poate fi utilă în formele recente, exsudative, de tuberculoză pulmonară, laringiană şi intestinală. În faza iniţială a tratamentului poate provoca anorexie, neplăcere epigastrică, vomă, cefalee, vertij, tulburări de vedere, erupţii cutanate alergice. Alte efecte adverse, mai severe, sînt anemia, agranulocitoza, icterul toxic. Se administrează oral, 75 mg de 2 ori/zi.

Scanned with OKEN Scanner

40.1.5. AMANTADINA, IDOXURIDINA ŞI ALTE CHIMIOTERAPICE ANTIVIROTICE

Chimioterapia virozelor pune probleme greu de rezolvat, considerînd conexiunea strînsă între virus şi celula gazdă — microorganismul parazitar este dependent de procesele metabolice ale celulei parazitate, ceea ce face dificilă intoxicarea sa selectivă. În plus, manifestările clinice ale virozelor apar numai după ce s-au produs cantităţi mari de virusuri în ţesuturi, faza clinică reprezentînd un stadiu final al infecţiei.

În ultimul timp au fost introduse în terapeutică medicamente active faţă de virusurile tipice. Ele îşi datoresc acţiunea împiedicării pătrunderii virusurilor în celule sau inhibării sintezei acizilor nucleici şi altor proteine, cu blocarea consecutivă a replicării particulelor virotice. Din cauza toxicităţii generale mari, dintre numeroasele substanţe antivirotice active în condiţii experimentale, puţine sînt folosite practic.

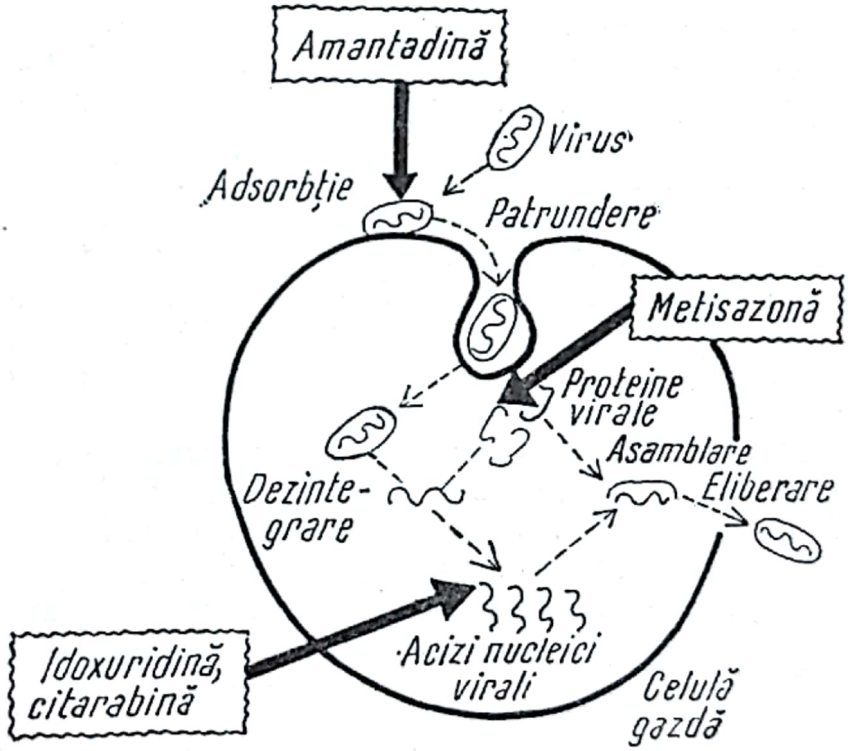


Fig. 87. **Locul de acţiune a principalelor chimioterapice antivirotice.**

Amantadina (*amantadine hydrochlorid, symmetrel, viregyt*) este o amină triciclică simetrică. *In vitro* şi la animalele de laborator inhibă replicarea unor mixovirusuri — influenza A, rubeolă, unele virusuri tumorale. Efectul se datoreşte împiedicării pătrunderii particulelor virotice în celulele susceptibile. Cercetări făcute la voluntari au arătat că

amantadina, administrată înaintea inoculării nazale cu virusul influenzei A, diminuează cu 60% frecvența infectării (determinată prin creșterea titrului anticorpilor). Studii clinice controlate au arătat că chimioterapicul, administrat în primele 20 ore după apariția gripei, atenuează simptomele clinice, scurtează durata bolii și reduce complicațiile respiratorii, fără să suprime producerea de anticorpi specifici.

Ca efecte nedorite, s-au semnalat tulburări neuropsihice diverse și tulburări circulatorii — medicamentul trebuie folosit cu grijă sau evitat la psihotici, epileptici, cardiaci, hipotensivi și în ateroscleroza avansată; de asemenea este contraindicat în sarcină.

Se administrează oral, cît mai curînd după contact, dozele recomandate la adult fiind de 100 mg de 2 ori/zi, iar la copii 4—10 mg/kg și zi (fără a depăși 150 mg), timp de 10—20 zile. Folosirea este avantajoasă în *epidemia de gripă asiatică* (cu virus A_2), chimioterapicul fiind indicat mai ales la bolnavii cu risc mare. Se poate asocia cu vaccinul specific.

Amantadina are și proprietăți antiparkinsoniene.

Idoxuridina (*idoxuridine, IDU, dendrid*) este o pirimidină halogenată, care *in vitro* inhibă replicarea virusurilor ADN. Se încorporează în ADN-ul viral, ceea ce are drept consecință ruperea lanțurilor și modificarea sintezei proteice prin transcripție greșită. Virusurile dezvoltă deseori rezistență.

Clinic, au fost semnalate rezultate bune în *keratita herpetică*, mai ales în etapa de început a infecției, cînd este interesat numai epiteliul cornean. Se aplică local, la intervale scurte, sub formă de soluție 0,1% sau unguent oftalmic 0,5%. Poate fi cauză de iritație conjunctivală. Este uneori eficace și în herpesul genital.

Idoxuridina, introdusă intravenos, a fost încercată în encefalita herpetică. Rezultatele terapeutice sînt îndoielnice, iar toxicitatea sistemică este mare (deprimarea hematopoiezei, lezarea epiteliului digestiv și a ficatului, alopecie, potențial teratogen și cancerigen).

Citarabina (*cytarabinum*), un antileucemic, are proprietăți antivirotice cu un spectru asemănător idoxuridinei. Acțiunea se datorește inhibării sintezei ADN-ului viral. Nu au fost semnalate cazuri de rezistență.

Chimioterapicul este folosit local în *keratita herpetică* cu rezultate bune. De asemenea au fost obținute unele succese în infecțiile generale cu virusuri herpetic și din grupa variolă-vaccină — se introduce în perfuzii intravenoase și intrarahidian. Toxicitatea sistemică este mare (deprimarea hematopoiezei, leziuni hepatice, tulburări digestive, efect imunodepresiv).

Metisazona (*methisazone, marboran*), un derivat tiosemicarbazonic, inhibă replicarea virusurilor din grupa vaccină-variolă, interferînd cu

Scanned with OKEN Scanner

sinteza proteinelor virale (împiedică translaţia ARN_m „tardiv"). Rezultatele clinice în *profilaxia variolei* şi în *tratamentul complicaţiilor postvaccinale* sînt variabile (eficacitatea spectaculoasă semnalată iniţial nu a fost confirmată). Metisanoza poate provoca vomă, uneori severă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ANASTASATU C. — Cum tratăm tuberculoza pulmonară, Ed. Medicală, Bucureşti 1968; ANASTASATU C. — Progrese şi perspective în chimioterapia antituberculoasă, *Med. interna*, 1972, *24*, 9, 1039; ANASTASATU C. — Concepţia actuală în chimioterapia antituberculoasă, Produse farmaceutice, 1975, sept., p. 3; CĂRUNTU FL. — Substanţele antivirale, *Viaţa med.*, 1967, 17, 1153; EGGERS H. J., TAMM I. — Antiviral chemotherapy, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1966, *6*, 231; LEONESCU M. — Mecanismul de acţiune al chimioterapicelor antivirale. *Viaţa med.*, 1969, 17, 1221; PRATT W. B. — Fundamentals of Chemotherapy, Oxford Univ. Press, New-York, 1973; PRUSOFF W. H. — Recent advances in chemotherapy of viral diseases, *Pharmacol., Rev.*, 1967, *19*, 209; ROBSON J. M., SULLIVAN F. M. — Antituberculosis drugs, *Pharmacol. Rev.*, 1963, *15*, 169; SHEPARD C. C. — Chemotherapy of leprosy, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1969, *9*, 37; STEINER M. — Newer and second-line drugs in the treatment of drug-resistent tuberculosis in children, *Med. Clin. N. Amer.*, 1967, *51*, 1153; * * * — Symposium: The synergy of trimethoprim and sulphonamides, *Postgr. Med. J.*, 1969, *45*, supl., 3; VACZI L. — Résultats et perspectives de la chimiothérapie des maladies virales, *Therapia Hungarica*, 1973, 2, 55; VOICULESCU M. — Bilanţ şi perspective în chimioterapia antivirotică, *Viaţa med.*, 1972, *19*, 17, 769; WEINSTEIN L., CHANG T. W. — The chemotherapy of viral infections, *New Engl. J. Med.*, 1973, *289*, 725; WEINSTEIN L., MADOFF M. A., SARNET C. M. — The sulfonamides, *New Engl. J. Med.*, 1960, *263*, 793, 842 şi 900.

41. CHIMIOTERAPICELE ANTIPARAZITARE (ANTIPROTOZOARE, ANTIHELMINTICE)

41.1. CHIMIOTERAPICELE ANTIMALARICE

Antimalaricele sînt chimioterapice cu acţiune electivă asupra protozoarelor din familia plasmodide — *Plasmodium vivax, falciparum, malarie* —, care inoculate la om de către ţînţari din genul *Anopheles*, pro-

Scanned with OKEN Scanner

voacă malaria (boală practic dispărută actualmente în țara noastră, datorită unei acțiuni sanitare largi).

Antimalaricele pot acționa în diferitele faze ale dezvoltării și înmulțirii plasmodiului:

— Substanțele *schizontocide hematice* acționează asupra merozoiților eritrocitari și sînt eficace în *tratamentul crizelor* de malarie, permițînd vindecarea clinică a bolii. De asemenea previn manifestările clinice, reali-

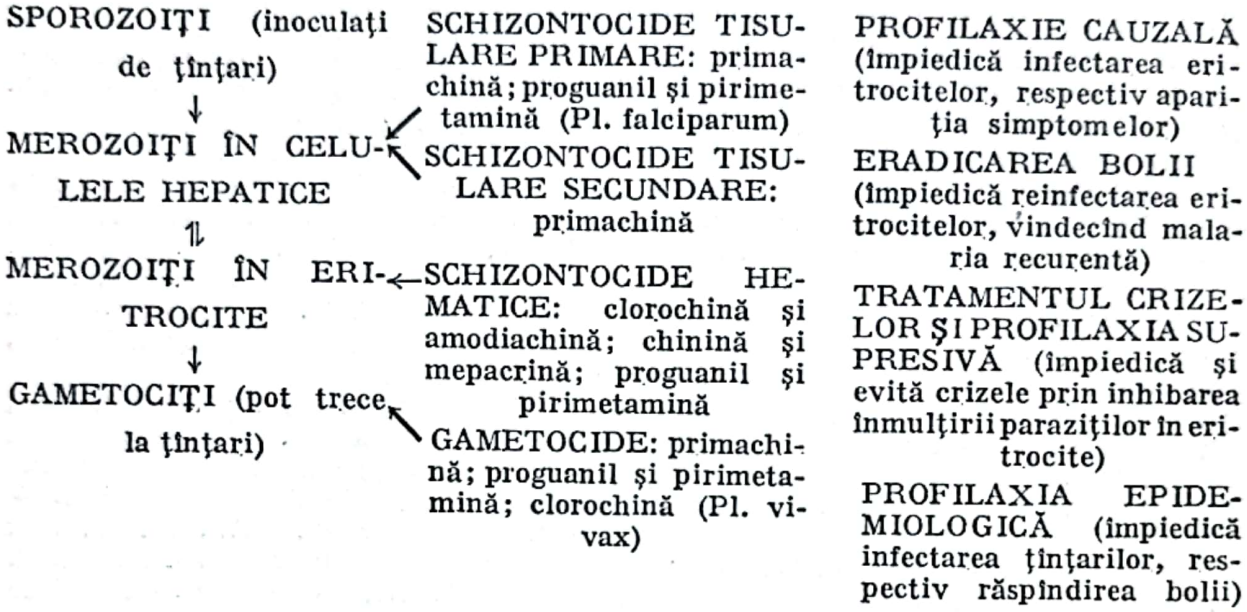


Fig. 88. Acțiunea chimioterapicelor antimalarice în diferite faze ale evoluției plasmodiului și consecințele terapeutice.

zînd așa-numita *profilaxie supresivă* (sau *profilaxie individuală*), utilă în timpul perioadelor de expunere la țînțarii infectați.

— Substanțele *schizontocide tisulare* omoară paraziții exoeritrocitari. Schizontocidele tisulare *primare* acționează asupra paraziților care se dezvoltă în ficat, după ce au fost inoculați de țînțari; ele împiedică infestarea eritrocitelor, respectiv apariția simptomelor, realizînd *profilaxia cauzală*. Schizontocidele tisulare *secundare* omoară paraziții care reinfestează ficatul după ce s-au înmulțit în eritrocite; ele vindecă malaria recurentă, realizînd *eradicarea bolii*.

— Substanțele *gametocide* împiedică infestarea țînțarilor, distrugînd formele sexuate sau inhibînd dezvoltarea lor ulterioară în țînțari; ele împiedică răspîndirea bolii, realizînd *profilaxia epidemiologică*.

41.1.1. CLOROCHINA ȘI ALȚI DERIVAȚI DE 4-AMINOCHINOLINĂ

Clorochina+ (*chloroquine, aralen, delagil, nivachine, resochin*) are acțiune schizontocidă hematică față de toate speciile de hematozoar uman; în plus omoară formele exoeritrocitare de Pl. falciparum și are acțiune

Scanned with OKEN Scanner

gametocidă faţă de Pl. vivax. Intoxicarea paraziţilor se datoreşte probabil fixării chimioterapicului de ADN (prin intercalare între perechile de baze ale dublului helix). Administrată la bolnavii în criză de malarie, scade febra în 1—2 zile şi negativează frotiurile de sînge în 2—3 zile. În malaria cu Pl. vivax opreşte criza şi, în administrare cronică, are efect supresiv. În cea cu Pl. falciparum vindecă complet boala; există însă posibilitatea unor tulpini rezistente.

În afara acţiunii antimalarice, clorochina are acţiune toxică electivă faţă de Entamoeba hystolitica şi de Lamblia intestinalis.

Clorochina are proprietăţi antiinflamatorii. În tratament cronic este utilă în lupusul eritematos discoid, uneori în cel diseminat, ca şi în unele forme de poliartrită reumatoidă. S-au semnalat rezultate bune şi în fenomenele de fotosensibilizare.

Întrebuinţată ca antimalaric este în general bine suportată. Poate provoca cefalee, anorexie, greaţă, vomă, diaree, colici abdominale, stimulare psihică (foarte rar fenomene psihotice sau convulsii), hipotensiune şi modificări electrocardiografice, tulburări de vedere reversibile. Administrată timp îndelungat (în colagenoze) este frecvent cauză de reacţii adverse, uneori grave (modificări corneene şi retiniene ireversibile, erupţii cutanate severe, neuromiopatie, discrazii sanguine).

Chimioterapicul se absoarbe bine din intestin. Se depozitează în ţesuturi în proporţie mare. De asemenea se acumulează în hematiile parazitate. Epurarea este lentă. Acidifierea urinii (cu clorură de amoniu) favorizează eliminarea.

Clorochina se utilizează sub formă de *fosfat* (difosfat), *sulfat* sau *clorhidrat;* 100 mg clorochină bază sînt aproximativ echivalente cu 160 mg fosfat, 137 mg sulfat şi 125 mg clorhidrat. Se administrează obişnuit pe cale orală. Dozele recomandate în criza de malarie, la adult, sînt de 600 mg clorochină bază iniţial, alte 300 mg după 6 ore, apoi cîte 300 mg/zi următoarele 2 zile; la copii se administrează iniţial 10 mg/kg, apoi cîte 5 mg/kg şi zi. Există şi preparate injectabile intramuscular sau intravenos (fosfat, clorhidrat), indicate în coma din malaria cu Pl. falciparum. Pentru profilaxia supresivă (prevenirea crizelor în zonele de endemie palustră), la adult, se administrează oral 300 mg o dată pe săptămînă (la intervale de 7 zile), timp de cel puţin o lună după ultima expunere.

Hidroxiclorochina+ (*hydroxycloroquine, plaquenil*) are proprietăţi asemănătoare clorochinei. Se foloseşte ca antimalaric, dar mai ales în colagenoze. Ca şi pentru clorochină, riscul reacţiilor adverse (inclusiv afectarea retinei), în condiţiile tratamentului cronic, este mare. Precauţiile şi contraindicaţiile sînt aceleaşi.

Scanned with OKEN Scanner

41.1.2. PRIMACHINA ŞI ALŢI DERIVAŢI DE 8-AMINOCHINOLINĂ

Primachina (*primaquine*) are acţiune schizontocidă tisulară şi acţiune gametocidă, dar este puţin activă faţă de formele eritrocitare. În condiţii clinice dezvoltă rareori rezistenţă. Este folosită, în asociaţie cu clorochina (care are acţiune schizontocidă hematică), pentru vindecarea radicală a paludismului.

Dozele terapeutice provoacă rareori reacţii adverse. S-au semnalat, ocazional, epigastralgie (se administrează după mese, eventual se asociază antiacide), anemie uşoară, leucopenie, foarte rar agranulocitoză (de obicei la dozele mari). La persoanele idiosincrazice, primachina şi ceilalţi derivaţi 8-aminochinolinici provoacă anemie hemolitică şi methemoglobinemie. Fenomenul este mai frecvent la unele populaţii mediteraneene şi se datoreşte deficitului hematiilor în glucozo-6-fosfat dehidrogenază (gena caracteristică este localizată pe cromozomul X, transmiterea fiind legată de sex); această particularitate metabolică face hematiile mai vulnerabile la acţiunea substanţelor oxidante (medicamente sau metaboliţi ai acestora). În timpul tratamentului este necesar examenul repetat al sîngelui şi urinii. Chimioterapicul este contraindicat la bolnavii cu leucopenie, în colagenozele grave şi în orice afecţiune sistemică severă. Nu trebuie asociat cu mepacrina (creşte riscul accidentelor toxice) şi cu medicamente potenţial hemolizante sau care deprimă hematopoieza.

Primachina se absoarbe bine din intestin şi se metabolizează repede, formînd derivaţi cu proprietăţi oxidante, consideraţi ca responsabili de acţiunea hemolizantă. Administrarea concomitentă de mepacrină îi creşte concentraţia plasmatică, probabil datorită diminuării metabolizării.

Primachina se utilizează sub formă de *fosfat* — 23,6 mg sare echivalează cu 15 mg bază. Se administrează oral, începînd din prima zi a tratamentului cu clorochină, cîte 15 mg primachină bază zilnic, timp de 14 zile, pentru cura radicală a malariei. Poate fi folosită şi profilactic, 30—60 mg o dată pe săptămînă, în asociaţie cu clorochina.

Chinocidul (*quinocide hydrochloride*) are proprietăţi asemănătoare primachinei.

41.1.3. PROGUANILUL ŞI PIRIMETAMINA

Proguanilul (*proguanil hydrochlorid, chloroguanide, bigumal, paludrin, pladmin*$^{+}$) este un derivat biguanidic care sumează o acţiune schizontocidă hematică, o acţiune schizontocidă tisulară primară (mai ales faţă de P. falciparum) şi o acţiune toxică asupra gametocitilor (care nu se mai pot dezvolta în ţînţari). Efectul se datoreşte unui metabolit activ cu structură triazinică, care inhibă dihidrofolic reductaza para-

Scanned with OKEN Scanner

ziţilor, împiedicînd activarea acidului folic, respectiv sinteza acizilor nucleici.

Chimioterapicul este capabil să oprească accesul de malarie, dar are dezavantajul că acţionează mai lent decît clorochina. De asemenea poate evita accesele, fiind util pentru profilaxia supresivă. Este deosebit de avantajos pentru cura radicală a malariei cu Pl. falciparum, forme uşoare sau moderate la bolnavi semiimunizaţi; nu este indicat în formele grave, la bolnavii neimunizaţi, deoarece efectul se instalează prea încet. O limitare importantă a utilizării terapeutice derivă din posibilitatea dezvoltării rezistenţei, mai ales pentru Pl. falciparum.

Proguanilul este foarte bine suportat. Singurul efect nedorit este anorexia, care poate apare la tratament prelungit şi se datoreşte probabil inhibării secreţiei gastrice.

Chimioterapicul se absoarbe bine, dar relativ lent din intestin. În sînge se leagă în proporţie mare de proteine şi se acumulează în hemtaii. Este în parte metabolizat, cu formarea derivatului triazinic activ. Se elimină repede, în majoritate prin urină, în mică parte prin scaun.

Proguanilul se foloseşte sub formă de clorhidrat. Pentru tratamentul radical al malariei cu Pl. falciparum se recomandă 300 mg/zi timp de 10 zile. Dozele profilactice şi supresive sînt de 100 mg/zi la persoanele neimune şi 200 mg bisăptămînal la cele semiimune.

Pirimetamina (*pyrimethamin, daraprim, malocid*) este un derivat diaminopirimidinic înrudit chimic cu metabolitul activ al proguanilului. Are proprietăţi antimalarice şi mecanism de acţiune asemănătoare acestuia. Poate dezvolta rezistenţă, care este încrucişată cu cea pentru proguanil. Este bine suportată; dozele excesive pot provoca anemie megaloblastică (se administrează acid folinic).

Pirimetamina se administrează oral, în scop profilactic şi supresiv, 25 mg o dată pe săptămînă, continuînd tratamentul 10 săptămîni după părăsirea regiunii endemice.

Pirimetamina asociată cu *sulfamide* sau cu *sulfone* este avantajoasă pentru tratamentul şi supresia malariei cu tulpini rezistente şi evită dezvoltarea rezistenţei hematozoarului.

41.1.4. CHININA ŞI MEPACRINA

Chinina^{+} (*quinine*), alcaloid din scoarţa arborelui de *Cinchona*, are în structură un inel chinolinic şi unul chinuclidinic. Este un antimalaric cu acţiune schizontocidă hematică, datorită probabil interferenţei cu sinteza proteinelor de către parazit (se leagă de ADN, împiedicînd separarea lanţurilor). Rezistenţa este foarte rară.

Scanned with OKEN Scanner

În afara acţiunii antimalarice, chinina are un număr mare de alte acţiuni farmacologice, minore din punct de vedere terapeutic. Este slab analgezică şi antipiretică, provoacă în doze mari vasodilataţie şi deprimă miocardul, stimulează uterul gravid la termen (poate intensifica contracţiile în travaliu, iar în doze toxice produce avort), deprimă musculatura striată (provoacă uşurare simptomatică în miotonia congenitală şi în caz de crampe nocturne, agravează miastenia gravă), are acţiune iritantă locală (este folosită, în injecţii intravenoase, pentru sclerozarea venelor varicoase), urmată de anestezie.

Chinina provoacă uneori un sindrom toxic — *cinconism acut* — care apare ca urmare asupra dozării, sau, la idiosincrazici, pentru dozele mici. Se manifestă prin tinitus, vertij, surditate, cefalee, tulburări de vedere, greaţă, diaree, febră, erupţii cutanate, reacţii fototoxice, purpură şi, în formele grave, vomă, delir, deprimarea respiraţiei, colaps, slăbiciune extremă, comă şi moarte; uneori se produc leziuni renale, anemie hemolitică acută, atrofie optică. Ocazional au fost semnalate discrazii sanguine (chiar agranulocitoză). Introducerea intravenoasă poate fi cauză de hipotensiune şi aritmii severe. Alcaloidul este contraindicat la bolnavii cu idiosincrazie, în prezenţa tinitusului şi în caz de nevrită optică. Apariţia hemolizei impune oprirea imediată a tratamentului.

Deoarece chinina este mai puţin eficace şi mai toxică decît antimalaricele de sinteză, se utilizează limitat, fiind indicată pentru tratamentul crizelor de malarie la bolnavii rezistenţi la clorochină. Se administrează oral *sulfat de chinină,* doza la adult fiind de 650 mg de 2 ori pe zi (după mese), timp de 14 zile (în asociaţie cu primachină, pirimetamină, sulfadiazină sau diafenilsulfonă). În accesul pernicios (coma malarică) se administrează în perfuzie intravenoasă *chinină diclorhidrică,* 600 mg în 30 ml soluţie salină izotonă (introdusă în cel puţin 30 minute), repetat la fiecare 8 ore, pînă cînd devine posibil tratamentul oral.

Mepacrina (*mepacrin*$^{+}$, *akrichin, atebrin, quinacrin*) este un colorant acridinic de sinteză, care conţine în moleculă un nucleu chinolinic. Are acţiune schizontocidă hematică.

Provoacă frecvent cefalee, ameţeli, vomă. Ocazional pot surveni erupţii cutanate (foarte rar dermatită exfoliativă severă), pigmentarea galbenă a pielii (reversibilă), pigmentarea brună a unghiilor, opacităţi corneene şi retinopatie, psihoză toxică, discrazii sanguine. Au fost semnalate cazuri rare de necroză hepatică acută.

Mepacrina este actualmente folosită limitat ca antimalaric, fiind indicată pentru tratamentul crizelor — se administrează oral, sub formă de clorhidrat, 100 mg de 3 ori/zi timp de 7 zile. Doza de 100 mg zilnic poate fi folosită pentru profilaxia supresivă în malaria cu Pl. falciparum.

Scanned with OKEN Scanner

41.2. CHIMIOTERAPICELE ACTIVE ÎN AMEBIAZĂ, TRICOMONIAZĂ ŞI LAMBLIAZĂ

Metronidazolul+ (*metronidazol, flagyl*), un derivat de nitroimidazol, este amebocid şi tricomonocid. Concentraţiile toxice *in vitro* faţă de *Entamoeba histolytica* sînt de 0,2—2 mcg/ml, iar faţă de *Trichomonas vaginalis*, în jurul a 2,5 mcg/ml. Chimioterapicul este de asemenea activ faţă de *Lamblia intestinalis*.

Clinic, metronidazolul este foarte eficace în manifestările acute ale *dizenteriei amebiene* şi în complicaţiile extraintestinale ale bolii — hepatita şi abcesul hepatic —, afectînd toxic ameba în stadiul histolitica. Rezultatele sînt de multe ori bune şi la purtătorii de chisturi amebiene, dar sterilizarea nu poate fi obţinută întotdeauna. În general se apreciază că metronidazolul este mai eficace ca *amebocid tisular* (sau *difuzibil*) decît ca *amebocid luminal* (sau *de contact*), fiind mai activ faţă de paraziţii care au invadat peretele intestinal şi alte ţesuturi, decît faţă de cei din lumenul intestinului.

În *tricomoniază* frecvenţa vindecărilor este foarte mare. Se consideră că nereuşitele se datoresc fie reinfectării de la partenerul netratat, fie cantonării parazitului în glandele cervicale, Skene şi Bartholin.

Metronidazolul are o toxicitate mică şi este bine suportat. Provoacă uneori tulburări digestive: greaţă, uscăciunea gurii, gust metalic, mai rar vomă şi diaree, glosită, stomatită. Ocazional pot apare erupţii cutanate, slăbiciune, insomnie, ameţeli, parestezii. Medicamentul poate fi cauză de leucopenie, fiind contraindicat la bolnavii cu discrazii sanguine. Produce rareori ataxie şi trebuie evitat în prezenţa bolilor neurologice active. În timpul tratamentului, ingestia de băuturi alcoolice provoacă la unele persoane reacţii neplăcute, uneori severe (acţiune de tip disulfiram).

Metronidazolul se absoarbe bine din intestin. Difuzează în ţesuturi şi în puroiul abceselor amebiene. Se elimină prin urină şi prin scaun, în parte ca atare, în parte sub formă de metaboliţi, dintre care unii activi.

Chimioterapicul se administrează pe cale orală. Dozele utile în dizenteria amebiană acută şi în abcesul hepatic sînt de 750 mg de 3 ori/zi la mese, timp de 5—10 zile; la copii 35—50 mg/kg şi zi. În trichomoniază se recomandă 250 mg de 3 ori/zi, 10 zile (ambii parteneri în acelaşi timp), asociind eventual la femeie cîte un supozitor intravaginal de 500 mg zilnic; la nevoie tratamentul poate fi reluat după 4—6 săptămîni. În lambliază se administrează oral 250 mg de 3 ori/zi, 10 zile.

Tinidazolul (*tinidazole, fasigyn*) şi **nimorazolul** (*naxogin*) sînt alţi derivaţi de nitroimidazol cu proprietăţi asemănătoare metronidazolului.

Emetina, alcaloid din *Ipeca* (rădăcină uscată de *Uragoga ipecacuanha*), are *acţiune amebocidă*. Clinic este eficace *în formele severe* de amebiază

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XIX

Tipuri de antiamebiene — preparate şi indicaţii

Tip de chimioterapic antiamebian	Preparate	Indicaţii
Amebocide luminale sau de contact	cliochinol, diiodohidroxichinolină şi alte halochine, diloxanidă furoat, metronidazol, paromomicină, tetracicline	amebiază intestinală cronică, purtători de chisturi
Amebocide tisulare sau difuzibile	metronidazol, emetină şi dehidroemetină, clorochină	dizenterie acută, hepatită, abcese amebiene

— hepatită şi abcese hepatice, dizenterie acută —, unde reprezintă un medicament de ales. Nu poate vindeca boala, chisturile reapărînd în scaun după încetarea tratamentului (este necesară administrarea în continuare de amebocide de contact). Emetina este utilă şi în fascioloza hepatică.

Indicele terapeutic este mic, *reacţiile adverse*, uneori grave, fiind *frecvente*. Alcaloidul provoacă la circa jumătate din bolnavi diaree, greaţă, vomă, cefalee, ameţeli, miozită cu mialgii şi slăbiciune musculară, hipotensiune, dureri precordiale, tahicardie, modificări electrocardiografice (inversarea undei T, alungirea intervalelor QT şi PR), durere şi fenomene de miozită la locul injectării. Cînd efectele nedorite sînt marcate sau periculoase (mai ales miocardita toxică), tratamentul trebuie oprit. Bolile cardiace şi renale, afecţiunile musculare şi neurologice, stările carenţiale, etilismul, sarcina, reprezintă contraindicaţii. În general tratamentul trebuie efectuat în condiţii de spitalizare, iar bolnavul trebuie supravegheat medical timp de 6—8 săptămîni de la terminarea curei.

Emetina se absoarbe bine de la locul injecţiei (nu se administrează oral din cauza acţiunii iritante marcate). Se acumulează în ficat, plămîni, rinichi şi splină. Se elimină renal lent — poate fi detectată în urină pînă la 2 luni.

Administrarea se face intramuscular sau subcutanat, 1 mg/kg şi zi (în 2 injecţii) timp de 6—10 zile, fără a depăşi 60 mg/zi şi 600 mg/cură. Tratamentul se poate eventual repeta după un interval de cel puţin 6 săptămîni.

Dehidroemetina (*dehydroemetine*), un derivat sintetic al emetinei, are eficacitate terapeutică asemănătoare, dar este ceva mai bine suportată. Se poate administra şi pe cale orală.

Clorochina+ (*chloroquine*), un antimalaric 4-aminochinolinic, este eficace în *amebiaza hepatică* (se acumulează în cantităţi mari în

ficat); de asemenea au fost semnalate rezultate bune în abcesele amebiene pulmonare. Eficacitatea faţă de parazitul din peretele şi lumenul intestinal este mică, iar chisturile persistă în scaun. Clorochina este utilă şi în lambliază.

Se administrează oral, dozele recomandate în amebiază fiind de 1 g/zi timp de 2 zile, apoi 500 mg/zi, 2—3 săptămîni. Se poate asocia cu emetina sau dehidroemetina şi cu hidroxichinoline halogenate (care rezolvă parazitoza intestinală).

Mepacrina (*mepacrin*$^+$), colorant acridinic folosit limitat în tratamentul malariei, poate fi util în *lambliază*. Se administrează oral 100 mg de 3 ori/zi, 5—7 zile.

Cliochinolul (*clioquinol, cifoform*$^+$, *enterovioform, vioform*), iodoclorhidroxichinolina, este un antiamebian şi antiseptic din grupa *halochinelor* (8-hidroxichinoline halogenate).

Are *acţiune amebocidă de contact,* fiind eficace la purtătorii de chisturi, dar mai puţin în dizenteria amebiană. Se foloseşte în amebiaza intestinală asimptomatică, singur sau în asociaţie cu clorochina. Nu este eficace în amebiaza hepatică sau în alte localizări extraintensinale ale parazitului.

Cliochinolul este activ şi faţă de alte protozoare parazite. Poate fi util în lambliaza rezistentă la mepacrină şi pentru tratamentul local al tricomoniazei.

Acţiunea de tip *antiseptic* interesează o serie de bacterii şi levuri. Corespunzător, cliochinolul este folosit în *disbacteriile intestinale* şi diareea nespecifică. De asemenea poate fi *aplicat pe plăgi* şi arsuri infectate etc.

Ca reacţii adverse, au fost semnalate neplăcere epigastrică, greţuri, vărsături, diaree, cefalee. Uneori apar fenomene de iodism: febră, furunculoză, erupţii cutanate, tumefierea glandelor salivare; ocazional se produce o uşoară creştere de volum a tiroidei. În cazuri rare, la administrarea prelungită poate apare o *„neuropatie mielooptică subacută“*, cu tulburări senzitive şi slăbiciune musculară în membrele inferioare, mai puţin în membrele superioare, fenomene extrapiramidale, tulburări vegetative, tulburări de vedere (mergînd pînă la orbire), uneori tulburări psihice. Bolile renale şi hepatice, intoleranţa la iod şi hipertiroidismul contraindică cliochinolul.

După administrarea orală, majoritatea cliochinolului se elimină prin scaun. Parte din substanţă se absoarbe din intestin, crescînd iodemia la valori în jurul a 450 mcg/ml; bolnavii trataţi timp îndelungat prezintă creşteri marcate şi prelungite (pînă la 6 luni) ale iodului proteic, cu interferarea consecutivă a testelor funcţionale tiroidiene.

Ca antiamebian, cliochinolul se administrează oral, 250—500 mg de 3 ori/zi, timp de 20 zile.

Scanned with OKEN Scanner

Preparatul *mexaform*$^{+}$ cuprinde o asociaţie de *cliochinol, fanchinonă, (phanquinonum, entobex)* şi *oxifenoniu (oxyphenonium bromid, antrenyl)*. Fanchinona este un derivat de fenantrolină cu acţiune antiseptică şi antiamebiană, iar oxifenoniul este un antispastic parasimpatolitic.

Diiodohidroxichinolina (*diiodohydroxyquinolin, diiodoquin*) şi **chiniofonul** (*chiniofon, yatren*) sînt alte două hidroxichinoline iodate, cu proprietăţi antiamebiene şi antiseptice asemănătoare celor ale cliochinolului. Reacţiile adverse sînt de acelaşi tip.

Clorchinaldolul (*chlorquinaldol, saprosan*$^{+}$, *siosteran, sterosan*) este o hidroxichinolină cu clor dar fără iod în moleculă. Ca şi cliochinolul se foloseşte pe cale orală, ca antiamebian (în formele uşoare de dizenterie şi la purtători) şi ca antiseptic intestinal. Poate fi utilizat şi în aplicaţii locale, de exemplu pe plăgi sau arsuri infectate. Reacţiile adverse sînt similare celor produse de alte halochine, minus fenomenele de iodism.

Diloxanida furoat (*diloxanide furoate, furamide*) este furoat esterul unei acetanilide substituite. *Amebocid de contact* foarte activ, este indicată la purtătorii de chisturi. În dizenterie şi formele extraintestinale de amebiază se asociază amebocidelor tisulare, pentru cura radicală a bolii. Este bine suportată, singurele reacţii adverse constînd în tulburări digestive minore. Se administrează oral, 500 mg de 3 ori/zi, 10 zile.

Paromomicina (*paromomycin, humatin*) este un antibiotic aminozidic cu proprietăţi asemănătoare streptomicinei şi neomicinei. Are *acţiune amebocidă de contact*. Administrată oral (se absoarbe foarte puţin) este de multe ori eficace în dizenteria amebiană şi la purtătorii de chisturi, dar ineficace în formele extraintestinale ale bolii. De asemenea poate fi utilă în teniază. Provoacă frecvent tulburări digestive. Folosirea pe cale sistemică nu este posibilă din cauza nefrotoxicităţii şi ototoxicităţii. Dozele recomandate în amebiază sînt de 500 mg de 3 ori/zi, timp de 5 zile.

Tetraciclinele şi eritromicina, administrate oral, au oarecare *acţiune amebocidă de contact*. Se presupune că efectul este indirect, fiind secundar afectării florei intestinale (care influenţează favorabil amebele). Dozele de tetraciclină utile sînt de 250 mg de 4 ori/zi, timp de 10 zile.

41.3. ANTIHELMINTICELE

Antihelminticele sînt o grupă de chimioterapice active faţă de viermii care pot parazita intestinul omului şi alte ţesuturi.

În utlimele două decenii au fost realizate antihelmintice foarte eficace şi cu toxicitate mică, uşor de administrat. Corespunzător, o serie de medicamente vechi, toxice sau relativ puţin eficace, complicat de administrat, au fost eliminate practic din terapeutică. Astfel sînt tetraclorura

Scanned with OKEN Scanner

de carbon, hexilrezorcina, timolul, violetul de genţiană, santonina, peletierina, oleul de chenopodiu, extractul de feregă.

În capitolul de faţă sînt abordate numai antihelminticele utilizate în helmintiazele întîlnite în ţara noastră.

41.3.1. ANTIHELMINTICELE ACTIVE FAŢĂ DE NEMATODE

Piperazina are acţiune toxică electivă faţă de Ascaris lumbricoides şi Enterobius (Oxyuris) vermicularis. Ea provoacă paralizia musculaturii viermilor prin hiperpolarizarea membranei; aceştia devin flasci şi sînt eliminaţi prin scaun, — *acţiune vermifugă.* O singură cură de tratament provoacă vindecare în 80—100% din cazuri. Piperazina nu produce excitaţia prealabilă a viermilor, deci nu favorizează fenomenele de eratism. De asemenea nu-i omoară (nu are acţiune vermicidă) — nu există pericol de absorbţie a unor produşi de dezintegrare.

Medicamentul este în general bine suportat. Provoacă relativ rar urticarie, greţuri, vărsături, dureri abdominale, cefalee, ameţeli, tulburări vizuale, tremor, hipotonie, ataxie, agravarea epilepsiei. Aceste fenomene apar mai ales în caz de supradozare (favorizată de insuficienţa renală) şi sînt reversibile la încetarea tratamentului.

Piperazina se foloseşte sub formă de *hexahidrat* (*nematocton*$^+$ *sirop*) sau de diferite săruri — *adipat* (*nematocton*$^+$ *comprimate*), *citrat, calciu edetat, dilaurat, fosfat, sebacat;* sărurile au avantajul de a fi stabile. Doza se calculează în hexahidrat — 120 mg adipat corespund la 100 mg hexahidrat de piperazină. În *ascaridoză* se administrează oral, cîte 75 mg/kg (fără a depăşi 3,5 g) o dată pe zi, 2 zile consecutiv. În *oxiurază* se administrează 65 mg/kg (cel mult 2,5 g) o dată pe zi, timp de 7 zile, repetînd cura după 10—20 zile; pentru a preveni reinfestarea se recomandă ca tratamentul să se facă întregii familii, cu respectarea riguroasă a regulilor de igienă.

Levamizolul (*levamisole, decaris, ketarax*) este izomerul levogir al **tetramizolului** (*tetramisole*), un derivat aminotiazolic (mai puţin avantajos terapeutic). Are acţiune vermifugă faţă de ascarizi şi alţi nemathelminţi, datorită paraliziei musculaturii viermilor (provoacă bloc neuromuscular depolarizant, inhibă colinesterazele şi fumarat reductaza). Reprezintă unul din medicamentele de ales în *ascaridoză,* unde eficacitatea este de 90—100%. Se administrează oral, în doză unică de 2,5 mg/kg (1,10 mg sare clorhidrică, utilizată terapeutic, corespund la 1 mg levamizol bază); cura se poate repeta după o săptămînă. Este foarte bine suportat.

Pirantelul pamoat (*pyrantel pamoate, combantrin*) este un derivat pirimidinic activ faţă de Ascaris lumbricoides, Enterobius vermicularis, Ancylostoma duodenale şi Necator americanus. Viermii sînt paralizaţi

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XX

Antihelminticele eficace în diferite tipuri de helmintiază

Parazitul	Antihelminticul de ales	Alte antihelmintice active
	Nematode	
Ascaris lumbricoides	piperazină, levamizol	pirantel pamoat, befeniu
Ancylostoma duodenale	pirantel pamoat, befeniu, tetracloretilenă	tiabendazol
Enterobius (Oxyuris) vermicularis	pirantel pamoat, piperazină	pirviniu pamoat, tiabendazol
Strongyloides stercoralis	tiabendazol, pirviniu pamoat	
Trichinella spiralis		tiabendazol
Trichuris trichiura	mebendazol	tiabendazol
	Cestode	
Tenia saginata Tenia solium Diphyllobotrium latum	niclosamidă	mepacrină, paromomicină
Hymenolepis nana	niclosamidă	paromomicină

printr-o acţiune curarizantă de tip depolarizant, însoţită de inhibarea colinesterazelor. Reprezintă o medicaţie de primă alegere în *oxiurază* şi *ancilostomidoză;* de asemenea este eficace în ascaridoză, unde reprezintă o alternativă pentru piperazină sau levamizol. Provoacă ocazional tulburări gastrointestinale, cefalee, ameţeli, erupţii cutanate. Trebuie evitat în timpul sarcinii şi la copiii mici (sub $1^1/_2$ ani). Se administrează oral, în doză unică de 11 mg/kg, fără a depăşi 1 g. Pentru Necator americanus sînt necesare 11 mg/kg şi zi, timp de 3 zile, iar în oxiurază doza unică poate fi eventual repetată după 2 săptămîni. Nu se asociază cu piperazină (se antagonizează reciproc).

Pirviniul pamoat (*pyrvinium pamoate, vermigal*$^+$, *povan, povanyl, vanquin*) este un colorant cianic activ faţă de Enterobius vermicularis şi Strongyloides stercoralis, cărora le inhibă electiv procesele respiratorii şi de glicoliză. Este în general bine suportat. Ca reacţii adverse poate produce ocazional greaţă, vomă, dureri abdominale, rareori reacţii de

Scanned with OKEN Scanner

fotosensibilizare. Colorează scaunul în roşu şi poate păta lenjeria. Se foloseşte mai ales în tratamentul *oxiurazei,* unde reprezintă o alternativă pentru piperazină sau pirantel pamoat. Se administrează oral, de preferinţă dimineaţa după micul dejun, în doză unică de 5 mg/kg (cel mult 250 mg), care se repetă după 2 săptămîni (doza se calculează în substanţă bază, ţinînd seama că 75 mg pamoat de pirviniu corespund la 50 mg pirviniu bază). Rezultate bune au fost semnalate şi în strongiloidoză, unde sînt necesare doze mai mari — 5—10 mg/kg şi zi, timp de 5 zile.

Tiabendazolul (*thiabendazol, mintezol*) este un derivat benzimidazolic, vermicid pentru mulţi nemathelminţi: Strongyloides stercoralis, Trichinella spiralis, Trichuris trichiura, Ancylostoma duodenale şi Necator americanus, Enterobius vermicularis şi Ascaris lumbricoides. Concentraţiile eficace sînt foarte mici. Mecanismul de acţiune nu este cunoscut; s-a descris o acţiune inhibitorie asupra unei enzime specifice — fumarat reductaza. Clinic, tiabendazolul este medicamentul de elecţie în *strongiloidoză.* În ancilostomidoză şi oxiurază reprezintă o alternativă de a 2-a alegere, fiind avantajos mai ales în caz de infestare multiplă. S-au obţinut rezultate bune în faza intestinală a trichinelozei; cînd larvele invadează muşchii, tiabendazolul se asociază medicaţiei cortizonice — îmbunătăţeşte starea clinică, reduce eozinofilia, micşorează numărul larvelor din muşchi (efectele favorabile s-ar datora atît intoxicării parazitului cît şi unor acţiuni farmacologice sistemice — antiinflamatorie, antipiretică şi analgezică). Folosirea în ascaridioză trebuie evitată, deoarece poate favoriza eratismul viermilor (a fost semnalată eliminarea de ascarizi vii pe gură şi pe nas).

Tiabendazolul provoacă deseori reacţii adverse: greaţă, vomă, dureri abdominale (mai ales cînd se administrează pe stomacul gol), ameţeli, oboseală, somnolenţă, mai rar tinitus, tulburări de vedere (pentru culori), tremor, parestezii, coşmaruri, halucinaţii. Ocazional survin erupţii cutanate, prurit, febră, edem angioneurotic, limfadenopatie alergică, leucopenie, şoc. Probele hepatice se pot pozitiva (probe de disproteinemie, transaminaze serice); uneori apare cristalurie, iar în urină se elimină substanţe reducătoare (care pot simula glicozuria). Tiabendazolul trebuie folosit cu prudenţă sau contraindicat la hepatici. În timpul tratamentului se recomandă evitarea activităţilor care impun concentrarea funcţiilor psihice.

Administrarea se face pe cale orală. Dozele obişnuite sînt de 50 mg/kg şi zi (fără a depăşi 3 g), în 2 prize, după mese, timp de 2 zile în strongiloidoză şi ancilostomidoză, o zi în oxiurază (unde cura se repetă după 2 săptămîni). În trichineloză tratamentul se continuă timp de 4 zile, în funcţie de starea clinică sau de apariţia reacţiilor adverse.

Mebendazolul (*mebendazole*), un alt derivat de benzimidazol, este activ faţă de majoritatea nemathelminţilor. Este medicamentul de elec-

Scanned with OKEN Scanner

ţie în *tricocefaloză*, unde provoacă vindecări în majoritatea cazurilor sau reduce considerabil producerea de ouă. De asemenea este avantajos în caz de infestări multiple. Este bine suportat.

Befeniul hidroxinaftoat (*bephenium hydroxynaphtoate, alcopar, naftamon*), un derivat cuaternar de amoniu, este activ faţă de Ancylostoma duodenale, Necator americanus şi Ascaris lumbricoides, mai puţin faţă de Trichuris trichiura. Reprezintă antihelminticul de ales în *acilostomidoză*, vindecînd boala în proporţie de circa 90%, la restul numărul paraziţilor scăzînd marcat. Eficacitatea este ceva mai mică în necatoroză. Are avantajul de a elimina şi ascarizii, de multe ori asociaţi. Este bine suportat — provoacă uneori greaţă şi vomă (datorite în mare parte gustului amar), diaree, dureri abdominale.

Se administrează oral, la 2—3 ore după micul dejun, în sirop. Doza la adult este de 2,5 g befeniu bază (corespunzător 5 g befeniu hidroxinaftoat); pentru copii se recomandă aceeaşi doză, cu excepţia celor sub 2 ani şi sub 10 kg, la care cantitatea se reduce la jumătate. Obişnuit este suficientă o singură doză, dar la nevoie tratamentul se poate prelungi 3—4 zile.

Tetracloretilena este activă faţă de Necator americanus şi Ancylostoma duodenale, pe care îi paralizează fără să-i omoare. Se consideră ca unul dintre medicamentele de ales în *necatoroză* şi *ancilostomidoză* (este ceva mai puţin eficace în ultima). Nu este avantajoasă atunci cînd sînt asociaţi ascarizi, deoarece are acţiune stimulantă asupra acestora, favorizînd fenomenul de eratism (se preferă befeniul, pamoatul de pirantel, sau se administrează iniţial piperazină).

Tetracloretilena provoacă frecvent greaţă, vomă, ocazional diaree şi leziuni hepatice (este contraindicată la hepatici). De asemenea sînt frecvente cefaleea şi ameţelile; uneori apare o stare de beţie (substanţa este înrudită cu cloroformul), mergînd pînă la pierderea cunoştinţei. Purgativele, alimentele bogate în grăsimi, băuturile alcoolice cresc riscul reacţiilor toxice.

Se administrează oral, 0,1 ml/kg (cel mult 5 ml), dimineaţa pe nemîncate; prînzul care urmează trebuie să fie sărac în grăsimi şi fără băuturi alcoolice, pentru a evita absorbţia unor cantităţi toxice de medicament. Doza se repetă la intervale de 4—7 zile, pînă la dispariţia viermilor sau la diminuarea marcată a numărului lor.

41.3.2. ANTIHELMINTICELE ACTIVE FAŢĂ DE CESTODE

Niclosamida+ (*niclosamidum, yomesan*) este un vermicid activ faţă de cestode: Tenia saginata, T. solium, Diphyllobotrium latum şi Hymenolepis nana. Antihelminticul inhibă respiraţia şi captarea glucozei de către aceşti viermi, care mor şi sînt eliminaţi prin scaun, în parte dige-

Scanned with OKEN Scanner

rați. Vindecarea se obține la circa 90% dintre bolnavii cu teniază și botriocefaloză (mai puțin în himenolepidoză).

În cazul T. solium există pericolul dezvoltării cisticercozei, prin ouăle eliberate de digestia proglotelor. De aceea, în această teniază este obligatorie administrarea unui purgativ salin la 1—2 ore după niclosamidă, pentru eliminarea fragmentelor de parazit înainte de a fi digerate.

Niclosamida este foarte bine suportată. Ocazional poate produce greață și dureri abdominale.

Se administrează oral, dimineața pe stomacul gol (la bolnavii constipați se recomandă, cu o zi înainte, un purgativ). Doza uzuală la adult este de 2 g o dată — 4 comprimate a 500 mg, care se mestecă, apoi se înghit cu apă; doza la copii este de 500 mg pînă la vîrsta de 2 ani, 1 g de la 2 la 8 ani. În teniază și botriocefaloză este, de regulă, suficientă o singură doză, în himenolepidoză tratamentul se administrează timp de 5 zile.

Mepacrina (*mepacrin*$^+$), un chimioterapic antimalaric, este un tenifug activ. Introdusă în tubul digestiv, paralizează viermele, care poate fi eliminat printr-un purgativ. Este eficace față de T. saginata și T. solium, un singur tratament vindecînd bolnavii parazitați în proporție de 40—90%.

Ca reacții adverse, în condițiile folosirii ca antihelmintic s-au semnalat greață, vărsături, stări de excitație, chiar psihoză toxică trecătoare (antecedentele psihotice reprezintă o contraindicație). Voma este îndeosebi periculoasă atunci cînd bolnavii sînt parazitați de T. solium, deoarece segmente și ouă pot ajunge în stomac, producînd cisticercoză; introducerea pe sondă sau administrarea prealabilă de proclorperazină (emetiral) reduc riscul vărsăturilor.

Pentru tratamentul teniazei, mepacrina se administrează de preferință pe sondă. Este esențial ca scolexul să nu fie protejat de alimente, de aceea bolnavul trebuie pregătit printr-un purgativ salin seara și o clismă evacuatoare în dimineața tubajului. Doza pentru adult este de 600—800 mg (comprimatele de mepacrin se desfac în 30 ml apă), iar cea pentru copii de 15 mg/kg. La 10 minute după introducerea antihelminticului se introduce pe sondă un purgativ salin (sulfat de sodiu, 40 g în 160 ml apă pentru adult, 2,5 g pentru fiecare an de vîrstă, în cantitatea potrivită de apă, la copii).

Paromomicina (*paromomycin*), antibiotic aminozidic cu proprietăți antiamebiene, este eficace și în teniaze. Se administrează oral, 4 g (fracționat, cîte 1 g la 4 ore) pentru T. saginata, T. solium și D. latum; în himenolepidoză sînt necesare doze mai mari — cîte 45 mg/kg și zi, timp de 5—7 zile.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BROWN H. W. — Anthelmintics, new and old, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1968, *10*, 5; BUEDING E. — Mode of action of anthelmintics, in Drugs, Parasites and Hosts, red. Goodwin L.G., Nimmo-Smith R. H., Londra 1962, p. 15—28; NITZULESCU V., GHERMAN I. — Cum tratăm bolile parazitare, Ed. Medicală, Bucureşti, 1973; POWELL R. D. — The chemotherapy of malaria, *Clin. Pharmacol. Ther.* 1966, *7*, 48; POWELL S. J. — Therapy of amebiasis, *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1971, *47*, 469; THOMPSON P. E., WERBEL L. M. — Antimalarial agents, Academic Press, New-York, 1972; WOOLFE G. — Chemotherapy of amebiasis, în Experimental Chemotherapy, red. Schmitzer R. J., Hawkin F., p. 355—443, Academic Press, New-York, 1963; * * * — World Health Organisation — Chemotherapy of malaria and resistance to antimalarials, Technical Report nr. 529, Geneva, 1973.

42. ANTISEPTICELE ŞI DEZINFECTANTELE

Grupa antisepticelor şi dezinfectantelor cuprinde substanţe cu *acţiune toxică puţin specifică sau nespecifică asupra microorganismelor*. Termenul de *antiseptic* se referă la compuşii care sînt utilizaţi pentru înlăturarea germenilor patogeni la nivelul ţesuturilor vii. Termenul de *dezinfectant* se referă la compuşii utilizaţi pentru distrugerea germenilor patogeni la nivelul excretelor sau obiectelor. În uzul curent această distincţie se face rareori.

Majoritatea dezinfectantelor sînt toxice pentru toţi microbii, dar unele substanţe au un spectru antibacterian îngust. Sporii bacteriilor, ciupercile şi virusurile sînt mai greu influenţate (există însă compuşi activi mai ales faţă de ciuperci, folosiţi în micozele superficiale. Acţiunea germicidă depinde de concentraţie, temperatură, pH şi se conformează, aproximativ, unei cinetici de ordinul I. Activitatea dezinfectantelor se testează privitor la potenţă (în comparaţie cu un agent standard — de exemplu fenolul) şi la germenii afectaţi. Activitatea antisepticelor se cantifică prin stabilirea raportului dintre dozele toxice pentru germenii patogeni şi cele toxice pentru ţesutul gazdă; de asemenea se determină potenţialul de a înlătura germenii de pe ţesu-

Scanned with OKEN Scanner

turile vii (de exemplu de pe piele), la concentraţii puţin sau deloc nocive pentru acestea.

Lipsa de specificitate a acţiunii antisepticelor şi dezinfectantelor limitează mult utilitatea lor. Antisepticele sînt mai mult sau mai puţin toxice pentru ţesuturi, pătrund uneori greu la locul infecţiei şi pot fi inactivate de lichidele tisulare şi de ţesutul necrozat. Totuşi, folosite cu judiciozitate, ele pot fi utile pentru curăţarea plăgilor şi evitarea infectării lor, ca şi în unele infecţii ale pielii. Unele antiseptice sînt indicate pentru acţiunea la nivelul intestinului sau căilor urinare. Dezinfectantele sînt larg utilizate pentru distrugerea germenilor patogeni la nivelul excretelor, lenjeriei şi diferitelor obiecte contaminate, pentru sterilizarea instrumentelor chirurgicale etc.

42.1. ANTISEPTICELE URINARE ŞI INTESTINALE

Anumite substanţe sînt folosite pentru acţiunea antiseptică la nivelul intestinului sau a căilor urinare. Administrate oral, ele nu se absorb, realizînd concentraţii mari, germicide, la nivelul conţinutului intestinal, sau se absorb şi circulă în organism sub formă sau în concentraţii netoxice, dar se elimină prin urină în concentraţii mari, bactericide sau bacteriostatice. Electivitatea acţiunii antibacteriene se datoreşte, în acest caz particularităţilor farmacocinetice, care permit realizarea de concentraţii mari la locul de acţiune, în intestin sau în urină, şi doar în mică măsură unei oarecare selectivităţi a acţiunii germicide.

42.1.1. NITROFURANII

O serie de derivaţi de 5-nitrofuran au acţiune bacteriostatică sau bactericidă cu spectru larg. Activitatea este mult diminuată în prezenţa unei cantităţi mari de bacterii, a plasmei şi a sîngelui. Rezistenţa se dezvoltă lent. Toxicitatea este relativ mare. Dintre nitrofurani sînt mai importanţi: nitrofurantoina, care se utilizează ca antiseptic urinar, furazolidona, un antiseptic intestinal şi nitrofuralul, folosit în aplicaţii externe.

Nitrofurantoina (*nitrofurantoin*$^+$, *furadantin, furadantoin*) are acţiune toxică faţă de o parte dintre *germenii infecţiilor urinare* — bacili coliformi şi coci piogeni; multe dintre tulpinile de Proteus şi Pseudomonas sînt rezistente. *In vitro,* concentraţiile bacteriostatice sînt de 5—10 mcg/ml, iar cele bactericide de 100—500 mcg/ml. Efectul este optim la pH 5,5—6. În condiţii clinice poate fi utilă în infecţiile acute, necomplicate, ale căilor urinare (mai ales cistită), pentru tratamentul îndelungat al infecţiilor urinare cronice şi profilaxia recidivelor, pentru profilaxia infecţiei în cadrul examenelor urologice (cateterism).

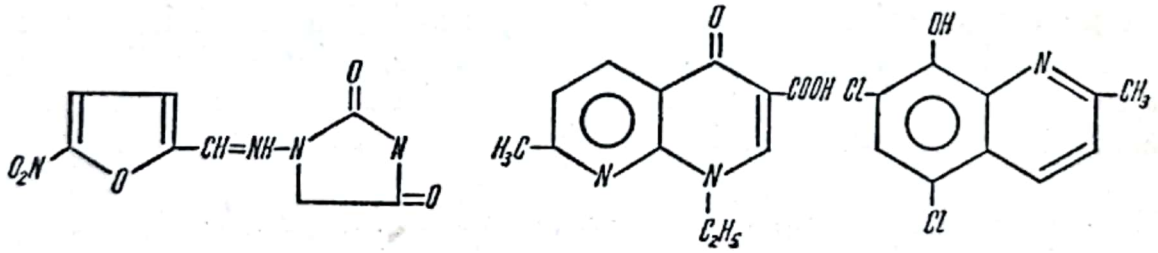
Scanned with OKEN Scanner

Nitrofurantoina provoacă frecvent anorexie, greaţă, vomă, diaree, ocazional reacţii alergice diverse — erupţii cutanate, febră şi frison, leucopenie, infiltrate pulmonare, icter colestatic. Ca reacţii toxice s-au semnalat diverse tulburări neurologice — polinevrite, ataxie — şi fibroză pulmonară interstiţială; aceste fenomene sînt mai frecvente la bolnavii cu insuficienţă renală (reprezintă o contraindicaţie), la bătrîni, la cei cu debilitate marcată, în caz de anemie gravă, diabet decompensat, în condiţii de dezechilibru electrolitic sever. Tratamentul îndelungat poate fi cauză de anemie megaloblastică (care cedează la acid folic). În caz de deficit al hematiilor în glucozo-6-fosfat dehidrogenază, pot surveni fenomene de hemoliză acută. Administrată în ultima perioadă a sarcinii sau la nou-născuţi, nitrofurantoina produce uneori hemoliză şi coloraţie galbenă a dinţilor la copii (este contraindicată).

Se absoarbe repede din intestin. Nu realizează concentraţii active în sînge şi ţesuturi, deoarece este rapid epurată — timpul de înjumătăţire plasmatică este de 20—60 minute. Se elimină renal, 40% ca atare (colorează urina în brun), realizînd concentraţii urinare de 200-400 mcg/ml. Insuficienţa renală scade concentraţia urinară şi favorizează acumularea de cantităţi toxice în organism.

Nitrofurantoina se administrează obişnuit pe cale orală, la mese. Dozele la adulţi sînt de 5—10 mg/kg sau 200—400 mg/zi (în funcţie de gravitatea infecţiei), fracţionat în 4 prize; durata tratamentului nu trebuie să depăşească 14 zile. În scop profilactic se administrează 500—100 mg seara. Doza la copii este de 2—7 mg/kg şi zi. Există şi preparate injectabile intravenos sau intramuscular. Nitrofurantoina nu se asociază cu acidul nalidixic (îi antagonizează acţiunea).

Furazolidona (*furazolidon*$^+$, *furoxon*) se absoarbe puţin, realizînd în intestin concentraţii *active faţă de germenii enterici patogeni obişnuiţi.*



Nitrofurantoină *Acid nalidixic* *Clorchinaldol*

Fig. 89. Structura chimică a unor antiseptice urinare şi intestinale.

Poate fi utilă în dizenterie, holeră şi alte infecţii intestinale, ca şi în dispepsiile sugarilor. Ca reacţii adverse, provoacă uneori cefalee, greaţă, vomă; au fost semnalate cazuri rare de anemie hemolitică (în prezenţa deficitului hematiilor în glucozo-6-fosfat dehidrogenază) şi agranuloci-

Scanned with OKEN Scanner

toză. Se administrează oral, 100 mg de 4 ori/zi la adulţi, 10 mg/kg şi zi la copii, timp de 3—5 zile.

Nitrofuralul (*nitrofural, nitrofurazone*) se foloseşte numai *local* (toxicitatea sistemică este mare), pentru tratamentul plăgilor superficiale infectate, arsurilor, ulcerelor, infecţiilor cutanate (unguent 0,2%). Poate provoca reacţii alergice locale şi generale.

42.1.2. ACIDUL NALIDIXIC ŞI ALTE CHINOLONE

Acidul nalidixic+ (*acidum nalidixicum, negram, nevigramon*) are acţiune bactericidă faţă de o serie de bacili Gram-negativ şi faţă de stafilococi. Sînt sensibili majoritatea germenilor întîlniţi obişnuit în infecţiile urinare — E. coli, Proteus, Klebsiella-Enterobacter şi alţi bacili coliformi. Sînt de asemenea sensibile unele tulpini de Salmonella şi Shigella. Pseudomonas este de obicei rezistent. Concentraţiile active sînt de 5—40 mcg/ml, pH-ul optim fiind cuprins între 5 şi 6. Acţiunea antibacteriană se datoreşte inhibării sintezei ADN. Terapeutic, acidul nalidixic poate fi *eficace în infecţiile urinare* acute, cronice sau recidivante. Rezistenţa se dezvoltă repede în circa 25% din cazuri — în condiţiile folosirii prelungite este necesară testarea sensibilităţii microbiene. Asocierea cu chimioterapicele sau antibioticele potrivite este avantajoasă.

Efectele nedorite cele mai frecvente sînt greaţa, voma, diareea, durerile abdominale. Ocazional survin reacţii alergice: prurit şi erupţii cutanate, fotosensibilizare, febră, icter colestatic, leucopenie, trombocitopenie, anemie hemolitică. Rareori se produc tulburări nervoase: cefalee, ameţeli, somnolenţă, tulburări de vedere, chiar reacţii psihotice (reversibile) sau convulsii (mai ales la bolnavii cu epilepsie, parkinsonism, ateroscleroză avansată sau, pentru dozele mari, la copii). Medicamentul trebuie folosit cu prudenţă la bolnavii cu insuficienţă renală sau hepatică, la cei cu insuficienţă respiratorie, la cei cu afecţiuni convulsivante sau alte boli ale sistemului nervos central; este contraindicat în sarcină (în perioada de embriogeneză şi înaintea naşterii) şi la copiii mici.

Administrat oral, se absoarbe bine din intestin. Se leagă în proporţie de 93—97% de proteinele plasmatice, forma liberă fiind în concentraţii mici, inactive. Este parţial metabolizat în ficat, fiind în majoritate glucuronoconjugat şi în proporţie mică hidroxilat. Se elimină prin rinichi, 15—20% sub formă activă (ca atare şi ca acid hidroxinalidixic), realizînd concentraţii urinare de circa 100 mcg/ml.

Acidul nalidixic se administrează oral, 1 g de 4 ori/zi timp de 1—2 săptămîni, continuînd eventual cu 2 g/zi. Doza recomandată la copii este de 20—60 mg/kg şi zi.

Scanned with OKEN Scanner

Acidul oxolinic (*acid oxolinique, urotrate*) şi **acidul pipemidic** (*pipram*) sînt alţi derivaţi chinolonici folosiţi ca antiseptice în infecţiile urinare. Ultimul este apreciat ca mai avantajos decît acidul nalidixic — dozele terapeutice realizează concentraţii urinare mai mari, este mai bine suportat.

42.1.3. HIDROXICHINOLINELE HALOGENATE (HALOCHINE)

În această grupă sînt cuprinşi derivaţii halogenaţi ai 8-hidroxichinolinei cu proprietăţi antiseptice, interesînd germeni microbieni, protozoare şi levuri. Halochinele, administrare oral, realizează concentraţii mari în intestin, fiind indicate ca *antiseptice intestinale* (inclusiv în amebiază şi lambliază. De asemenea, pot fi folosite în *aplicaţii locale.*

Clorchinaldolul (*chlorquinaldol, saprosan*$^+$) este o hidroxichinolină clorată. Administrat oral, 100 mg de 3 ori/zi la adult, 10 mg/kg şi zi la copii, este indicat în diareea nespecifică, diareea estivală, enterocolite bacteriene sau parazitare (amebiază, lambliază), candidoză intestinală, disbacterii intestinale provocate de antibiotice. Se apreciază că modifică mai puţin decît antibioticele şi chimioterapicele echilibrul fiziologic al simbiozei intestinale. Poate provoca greaţă, cefalee, vertij. În cazul administrării prelungite (tratamentul nu trebuie să depăşească o săptămînă pentru cazurile acute şi o lună pentru cele cronice), au fost semnalate nevrită periferică, mielopatie, nevrită optică („neuropatie mielooptică"). Nu trebuie folosit în caz de insuficienţă hepatică sau renală. În aplicaţii locale (pulbere sau unguent 5%), clorochinaldolul este indicat în piodermite (cu rezultate discutabile), candidoze şi alte dermatomicoze, plăgi infectate.

Cliochinolul (*clioquinol, cifoform*$^+$, *vioform*), o hidroxichinolină clorată şi iodată, are proprietăţi asemănătoare clorchinaldolului şi aceleaşi indicaţii. Reacţiile adverse şi contraindicaţiile sînt similare; în plus poate provoca fenomene de iodism şi alergie la iod. Interferă cu testele funcţionale tiroidiene şi este contraindicat la hipertiroidieni. Se administrează oral, 250 mg de 3 ori/zi (cel mult o săptămînă în acut şi o lună în cronic). Cliochinolul intră în compoziţia preparatelor *mexaform*$^+$ şi *mexaze*$^+$. Poate fi utilizat şi în aplicaţii locale (unguente sau loţiuni 3%).

42.1.4. METENAMINA

Metenamina$^+$ (*methenamin, urotropin*), hexametilentetramina, inactivă ca atare, eliberează în mediu acid mici cantităţi de formaldehidă. Administrată oral, 0,5—1,5 g de 4 ori/zi (de preferinţă în forme

Scanned with OKEN Scanner

enterosolubile), se elimină prin urină, unde, dacă pH-ul este acid, exercită acţiune antiseptică. Deşi eficacitatea este slabă, poate fi utilă în *infecţiile urinare cronice* cu germeni rezistenţi la antibiotice şi chimioterapice (mai ales colibacili sau stafilococi). Dozele mari provoacă uneori fenomene de iritaţie gastrică şi iritaţia căilor urinare (se administrează lichide multe).

Metenamina se poate asocia cu *acidul mandelic* — preparatul *mandelamină* — care acidifică urina şi are oarecare acţiune antiseptică proprie.

42.2. DEZINFECTANTELE PENTRU PIELE, PLĂGI, EXCRETE ŞI OBIECTE

42.2.1. FENOLII ŞI COMPUŞII ÎNRUDIŢI

Fenolul (*phenol, acid carbolic*) este bactericid şi fungicid la concentraţii de 1—1,3%, acţionînd prin denaturarea proteinelor. Are acţiune iritantă şi caustică — aplicat pe mucoase sau pe piele, pătrunde în profunzime cu uşurinţă şi poate provoca necroză, chiar fenomene toxice sistemice. Se utilizează limitat, pentru dezinfecţia excretelor.

Crezolii sînt mai activi decît fenolul, la o toxicitate egală. Deoarece solubilitatea în apă este relativ mică, se folosesc mai ales încorporaţi în oleuri saponificate (*lysol*), pentru dezinfecţia excretelor şi a obiectelor (în concentraţie de 50%) şi pentru dezinfecţia mîinilor (în concentraţie de 2%).

Rezorcina (*resorcinol*) are proprietăţi bactericide şi fungicide, fiind ceva mai puţin activă decît fenolul şi mai puţin toxică. Se foloseşte în dermatologie ca dezinfectant şi keratolitic (în unguente sau loţiuni 2—30%).

Hexaclorofenul (*hexaclorophen*) este un fenol halogenat cu acţiune bacteriostatică, interesînd mai ales germenii Gram-pozitiv; are şi acţiune fungistatică. Serul şi puroiul îi scad eficacitatea. Spălarea repetată a pielii cu săpun conţinînd hexaclorofen 0,25% reduce treptat (în decurs de cîteva zile) flora bacteriană cu 95—99%. Săpunul cu hexaclorofen se recomandă chirurgilor pentru spălarea mîinilor (de 4—5 ori/zi), în locul săpunului obişnuit; de asemenea este util pentru spălarea pielii regiunii de operat (repetat, timp de 4—5 zile înaintea intervenţiei). Intră în compoziţia unor preparate dezodorizante. Este mai puţin iritant local decît fenolul, dar aplicarea abuzivă, mai ales pe pielea lezată, sau la copiii mici, poate provoca fenomene toxice sistemice grave.

Scanned with OKEN Scanner

42.2.2. ALDEHIDELE

Formaldehida are acţiune germicidă, interesînd bacteriile şi, la concentraţii mari, sporii acestora; de asemenea este fungicidă şi virucidă. Efectul se instalează relativ lent. Acţiunea este datorată denaturării proteinelor. Substanţele organice îi reduc eficacitatea. Se foloseşte pentru dezinfecţia obiectelor (instrumente chirurgicale, mănuşi etc.) şi a excretelor (în concentraţie de 5—10%). Aplicată pe pielea plantelor (soluţie 20%), combate hiperhidroza şi are oarecare acţiune fungicidă. Ca reacţii adverse au fost semnalate iritaţie, dermatită exematoidă, reacţii alergice. Forma oficinală — *formolul* — este soluţia apoasă 36—40%.

Glutaraldehida este mai activă şi mai puţin iritantă decît formaldehida.

42.2.3. ALCOOLII

Alcoolul etilic are proprietăţi bactericide, datorită deshidratării şi precipitării proteinelor. Este un bun dezinfectant al pielii. În concentraţia optimă — 70% la greutate — permite difuzarea întinsă, udă pielea, se usucă lent şi este practic nevătămător (pentru pielea normală). Spălarea mîinilor cu alcool 70% timp de 1 minut echivalează cu spălarea cu săpun 6—7 minute. Nu este recomandabil în aplicare pe plăgi, deoarece lezează ţesuturile şi formează o peliculă de precipitat proteic, sub care germenii se pot dezvolta. De asemenea, nu este adecvat pentru sterilizare, deoarece nu omoară sporii, nici virusurile.

Alcoolul propilic, 70—90%, este la fel, sau ceva mai activ decît cel etilic. Deoarece este un degresant puternic, spălarea repetată poate provoca uscarea şi înăsprirea pielii.

42.2.4. ACIZII

Acizii folosiţi ca dezinfectante acţionează în parte prin acidifierea mediului, în parte prin interferarea specifică a unor procese metabolice celulare.

Acizii anorganici, puternic dezinfectanţi, nu pot fi utilizaţi în acest scop, din cauza acţiunii caustice.

Acidul boric are acţiune antiseptică slabă, dar un *potenţial toxic mare*. Se absoarbe cu uşurinţă de pe mucoase, seroase şi pielea lezată, putînd fi cauză de intoxicaţie acută (mai frecevntă la copiii mici). Simptomatologia constă în greaţă, vomă, diaree, erupţie eritematoasă cu descuamare, leziuni renale, colaps; în circa jumătate din cazuri evoluţia este letală (doza letală este de 5—6 g la copiii mici şi 15—20 g la

Scanned with OKEN Scanner

adulți). Aplicarea repetată de preparate cu acid boric provoacă uneori fenomene de intoxicație cronică: oboseală, anorexie, starea confuzivă, tulburări menstruale, alopecie. Folosirea acidului boric este actualmente mult limitată.

Acidul acetic este recomandat ca antiseptic, sub formă de soluție 1%, în pansamentele chirurgicale, mai ales pentru infecțiile cu *Pseudomonas.*

Acidul benzoic 0,1% este utilizat pentru conservarea alimentelor. Diferiții săi esteri sînt întrebuințați pentru conservarea unor medicamente.

Acidul salicilic 1—10% se folosește în dermatologie ca bacteriostatic, fungistatic și keratolitic.

42.2.5. HALOGENII ȘI COMPUȘII HALOGENAȚI

Clorul este un dezinfectant activ, bactericid (bacilul tuberculos este relativ rezistent), virucid și amebocid. Acționează ca atare și sub formă de acid hipocloros (pe care îl formează în apă), provocînd denaturarea proteinelor și oxidarea substanțelor organice. Efectul este redus în mediu alcalin (disociază acidul hipocloros) și în prezența unor cantități mari de compuși organici (care intră în reacție, crescînd cerința de clor). Clorul este întrebuințat pentru dezinfecția apei, în concentrații de 0,5—20 mg/l (în funcție de gradul de poluare). Concentrațiile mai mari sînt toxice.

Hipocloritul de sodiu în soluție tamponată — *soluția Dakin* — are acțiune antiseptică moderată și lezează țesuturile. Este folosit limitat pentru irigarea plăgilor.

Clorura de var, un amestec de hipoclorit de calciu și clorură de calciu, se utilizează pentru dezinfecția excretelor și a apei.

Cloraminele, compuși organici ai clorului care în apă formează lent acid hipocloros, au acțiune dezinfectantă moderată, dar durabilă, și sînt relativ puțin iritante. Sînt folosite mai ales pentru dezinfecția apei.

Iodul are o acțiune germicidă marcată, distrugînd bacteriile, sporii acestora (mai lent), virusurile și multe ciuperci. Aplicat pe piele, în soluție alcoolică 2%, omoară 90% din germeni în decurs de cîteva zeci de secunde; pătrunde lent în profunzimea țesutului. La concentrațiile utilizate pentru antisepsie, substanțele organice nu îi modifică practic eficacitatea. Este în general bine suportat, dar aplicarea în exces provoacă arsuri. La alergici, aplicarea poate fi urmată de erupții generalizate (uneori grave) și febră. Ingestia de cantități mari de iod provoacă leziuni ale mucoasei tubului digestiv și stare de șoc. Forma cea mai avantajoasă pentru antisepsia pielii este *tinctura de iod* (*soluție alcoolică de iod iodurat*), care conține iod 2% și iodură de potasiu 3% (pentru solubilizare) în alcool de 50°. Pentru plăgi este indicată

Scanned with OKEN Scanner

soluția apoasă de iod 0,5—1% (cu adaos de iodură), iar pentru mucoase soluția 2% de iod în glicerină.

Iodoforii sînt combinații sau complexe ale iodului cu detergenți, polivinilpirolidonă sau alți compuși, care eliberează iod în soluția apoasă. Au aceleași proprietăți dezinfectante ca tinctura de iod, dar sînt mai puțin iritanți.

42.2.6. SUBSTANȚELE OXIDANTE

În această grupă sînt cuprinși agenți capabili să elibereze oxigen atomic, care are acțiune oxidantă intensă inactivînd grupările sulfhidril proteice. Compușii oxidanți sînt slab germicizi ca atare, dar fac mediul nefavorabil creșterii microorganismelor.

Peroxidul de hidrogen, aplicat pe plăgi în soluție diluată, eliberează oxigen brusc (sub influența catalazei tisulare), exercitînd acțiune antiseptică slabă și de scurtă durată. Datorită efervescenței produse are și oarecare efect de curățire mecanică. Nu este practic toxic pentru celulele macroorganismului. Se folosește sub formă de soluție 3% — *apă oxigenată.* Deoarece aceasta este relativ instabilă, se prepară proaspătă prin diluarea perhidrolului (soluție 30% de peroxid de hidrogen). Există succedanee stabile — de exemplu *peroxidul de zinc, perboratul de sodiu, complexul peroxid de hidrogen-uree;* în prezența apei acestea formează apă oxigenată.

Permanganatul de potasiu, în soluție de 0,1‰, are acțiune dezinfectantă limitată la suprafață (deoarece este adstringent). Concentrațiile mari sînt iritante. Se folosește, rareori, pentru tratamentul leziunilor cutanate exsudative și al unor dermatomicoze.

42.2.7. SĂPUNURILE ȘI DETERGENȚII SINTETICI

Detergenții ionici au *acțiune de umidificare, emulsionare, curățire și acțiune antiseptică.* Efectul germicid, mai mult sau mai puțin pronunțat, se datorește probabil alterării permeabilității membranei celulare.

Săpunul este un detergent anionic, slab antiseptic, interesînd mai ales germenii Gram-pozitiv. El degresează și curăță suprafața pielii, ușurează descuamarea celulelor keratinizate, diminuează flora tranzitorie, mai puțin pe cea rezidentă. Se recomandă pentru spălarea preoperatorie a mîinilor (timp de 7 minute, cu peria, folosind apa curgătoare). Diferitele săpunuri medicinale nu sînt superioare, ca antiseptice, săpunului obișnuit (cu excepția săpunului de hexaclorofen).

Detergenții cationici au acțiune bactericidă cu spectru larg (stafilococii sînt foarte sensibili); în concentrații mari pot omorî unele ciuperci,

Scanned with OKEN Scanner

virusuri şi spori. Soluţiile diluate, aplicate pe piele, au acţiune de curăţire, acţiune cheratolitică slabă şi reduc populaţia microbiană. Efectul antiseptic la nivelul ţesuturilor este limitat de formarea unei pelicule de suprafaţă, sub care germenii (mai ales Pseudomonas şi alţi bacili Gram-negativ) pot supravieţui. Puroiul şi alte substanţe organice micşorează potenţialul germicid al detergenţilor cationici. Săpunul are acţiune antagonistă. Aplicarea cu ajutorul tamponului de vată nu este eficientă, moleculele de detergent rămînînd la suprafaţa fibrelor de bumbac.

Toxicitatea detergenţilor cationici pentru ţesuturi este mică. Folosirea repetată şi abuzivă poate duce la uscarea pielii, uneori cu fenomene de exematizare; sînt posibile şi reacţii alergice.

Detergenţii cationici sînt întrebuinţaţi ca dezinfectanţi pentru instrumente şi alte materiale chirurgicale (soluţie 10%). Utilizarea ca antiseptice pentru piele şi mucoase (soluţie 0,01—0,1%) este limitată. Sînt mai cunoscuţi **cetrimoniul bromură** (*cetrimonium bromid, bromocet*$^+$, *cetavlon*), **cetilpiridiniul clorură** (*cetylpyridinium chlorid*) şi **benzalkoniul clorură** (*benzalkonium chlorid, zephiran*), care se folosesc sub formă de soluţii apoase sau alcoolice (ultimele sînt mai eficace).

42.2.8. COLORANŢII

Violetul de gentiana, un derivat de trifenilmetan, este bacteriostatic şi bactericid faţă de germenii Gram-pozitiv şi are oarecare acţiune fungicidă (mai ales faţă de Candida). Este folosit limitat, în aplicaţii locale sub formă de soluţie apoasă 0,5%, în tratamentul unor infecţii superficiale cu piogeni, al afecţiunilor micotice ale pielii, al arsurilor, ulceraţiilor cronice etc. În prezenţa ţesutului de granulaţie poate provoca colorarea ireversibilă a pielii; aplicarea pe pielea feţei trebuie evitată.

Metiltionina clorură sau *albastrul de metilen* a fost utilizat ca antiseptic urinar, dar actualmente este depăşit.

42.2.9. METALELE GRELE

Metalele grele au acţiune antiseptică sau dezinfectantă. Ionii metalici reacţionează cu grupări biochimice importante, formează chelaţi, contribuie la legarea grupărilor hidroxil ale apei şi a ionilor de clor, acţionează catalitic. Interferarea cu funcţia unor sisteme enzimatice esenţiale explică eficacitatea concentraţiilor foarte mici — *acţiune oligodinamică.*

Metalele grele sînt *toxice* pentru organismul gazdă. Local, au acţiune adstringentă sau caustică. Ingerate, provoacă iritaţie digestivă,

Scanned with OKEN Scanner

leziuni renale, tulburări nervoase. Intoxicaţia se tratează cu diferiţi agenţi chelatori: *dimercaprol, penicilamină, edetat de sodiu şi calciu.*

a) **Compuşi mercuriali** au acţiune bacteriostatică prin blocarea enzimelor tiolice de către ionii mercurici. Efectul este reversibil în prezenţa compuşilor tiolici conţinuţi în materia organică, de aceea eficacitatea ca antiseptice este redusă. Indicele terapeutic este în general mic, deoarece blocarea grupărilor tiolice nu este specifică pentru bacterii. Toxicitatea se manifestă prin acţiunea iritantă locală, mai mult sau mai puţin marcată, şi prin posibilitatea intoxicaţiei cronice cu mercur, în condiţiile folosirii îndelungate a antisepticelor mercuriale. Aplicarea cronică, la copiii mici, poate fi cauză de acrodinie. Compuşii anorganici sînt mai toxici decît cei organici.

Clorură mercurică (*biclorură de mercur, sublimat corosiv*), folosită în trecut ca antiseptic şi dezinfectant, a fost părăsită din cauza toxicităţii mari şi a eficacităţii reduse.

Cloramidura mercurică sau *precipitatul alb de mercur* este utilizată, în unguent 5%, în impetigo şi alte infecţii stafilococice ale pielii, unele dermatomicoze şi, aplicat perianal, pentru distrugerea oxiurilor şi împiedicarea reinfectării. Unguentul 3% este folosit în oftalmologie.

Oxidul galben de mercur sau *precipitatul galben de mercur*, sub formă de unguent 2%, este folosit pentru tratamentul blefaritelor şi conjunctivitelor; de asemenea poate fi util în caz de leziuni cutanate superficiale, în unele dermatomicoze şi în pruritul anal.

Oxicianura de mercur, în soluţie oftalmică 0,01—0,02%, este întrebuinţată în tratamentul conjunctivitei.

Boratul fenilmercuric, acetatul şi nitratul fenilmercuric, nitromersolul, tiomersalul sînt compuşi organomercuriali cu acţiune bacteriostatică şi fungistatică, utilizaţi ca antiseptice pentru piele (soluţie sau unguent 0,1%) sau unele mucoase (soluţie 0,01—0,02%). Acţiunea este antagonizată de substanţele tisulare şi penetrabilitatea este mică. Sînt slab iritante, dar pot provoca reacţii alergice. Folosirea pentru dezinfecţia instrumentelor chirurgicale (în soluţie 0,1%) nu este prea avantajoasă, considerînd că acţiunea este bacteriostatică iar sporii sînt relativ rezistenţi.

b) **Argintul** şi unii *compuşi ai argintului* au proprietăţi germicide. Ionii de argint se combină cu grupări reactive ale materiei vii şi alterează, chiar precipită proteinele; de asemenea, argintul, în concentraţii foarte mici, interferă cu procese metabolice esenţiale ale celulelor microbiene, exercitînd acţiune bacteriostatică sau bactericidă.

Azotatul de argint sau *nitratul de argint* este bactericid la concentraţia de 1‰, fiind în acelaşi timp toxic pentru ţesuturi; concentraţiile mai mici sînt bacteriostatice. Clorurile precipită argintul, ceea ce

Scanned with OKEN Scanner

explică penetrabilitatea tisulară mică. Argintul redus se depune în țesuturi, pe care le colorează în negru-cenușiu (de regulă reversibil).

Soluția oftalmică 1% de azotat de argint este indicată pentru tratamentul conjunctivitelor și pentru profilaxia oftalmiei gonococice — se instilează cîteva picături în sacul conjunctival la nou-născut. În arsurile grave, aplicarea de comprese cu soluție 0,5% are consecințe antiseptice și constituie un mijloc eficace de profilaxie a infecțiilor cu Pseudomonas; poate provoca însă tulburări electrolitice, mai ales hipocloremie (prin precipitarea de clorură de argint). Soluțiile diluate, 0,01%, se folosesc pentru irigații ale vezicii urinare și uretrei, în scop adstringent și antiseptic. Soluțiile concentrate — 10% — sînt întrebuințate pentru pensularea (cu grijă) a ulcerațiilor aftoase. Atingerile cu creionul de azotat de argint sînt utile pentru cauterizarea țesutului de granulație, a verucilor și vegetațiilor.

Argintul coloidal (*collargol*), o combinație a metalului cu proteine, care conține argint 70%, și **argintul proteic** (*protargol*), care conține argint circa 8%, au proprietăți bacteriostatice și sînt practic lipsite de acțiune iritantă la concentrațiile folosite obișnuit. Se aplică sub formă de soluții 1—10%, pentru tratamentul conjunctivitelor, rinitelor și gonoreei. Pot fi cauză de argirie.

c) **Sulfatul de zinc**, în soluție diluată, are proprietăți adstringente și antiseptice. Se întrebuințează în colire 0,25% pentru tratamentul conjunctivitelor, mai ales a celei prin bacil Morax-Axenfeld. Loțiuni conținînd sulfat de zinc sînt folosite în unele boli de piele (acnee, lupus eritematos, impetigo), ca și pentru tratamentul ulcerelor cronice torpide. Intră în compoziția unor ape de gură. Administrat intern, 220 mg de 2 ori/zi (după mese), favorizează probabil vindecarea ulcerațiilor și plăgilor (efectul este mai evident la cei cu nivele mici de zinc în ser).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

KIMBROUGH D. R. — Review of the toxicity of hexachlorophene, *J. Clin Pharmacol.*, 1973, *13*, 439; LAWRENCE C. A., BLOCK S. S. (red.) — Desinfection, Sterilization and Preservation, Lea Febiger, Filadelfia, 1968; OAKLEY G. P. — The neurotoxicity of halogenated hidroxyquinolines., *J. Amer. med. Ass.*, 1973, *225*, 395; PLUECKHAHN V. D. — Hexachlorophene and skin care of newborn infants, Drugs, 1973, *5*, 97; WALLHÄUSSER K. H., SCHMIDT H. — Sterilisation, Desinfektion, Konservierung, Chemotherapie, Thieme, Stuttgart, 1967; ZINSSER H. H. — Nalidixic acid in acute and chronic urinary tract infections, *Med. Clin. N. Amer.*, 1970, *54*, 1 347.

Scanned with OKEN Scanner

43. MANUALE ȘI TRATATE DE FARMACOLOGIE SAU ÎNRUDITE, FOLOSITE PENTRU INFORMARE GENERALĂ

ALSTEAD S., MacARTHUR J. G., THOMSON J. T. — Clinical Pharmacology (Dilling), Baillière, Londra, 1969; BACQ Z. M. (exec. editor) — Fundamentals of Biochemical Pharmacology, Pergamon Press, Oxford 1971; BAKER C. E. (publisher) — Physician Desk Reference, Medical Economics, Oradell, N. Y., 1975; BOWMAN W. C., RAND M. J., WEST G. B. — Textbook of Pharmacology, Blackwell, Oxford, 1968; Bundesverband Pharmaz. Industrie — Rote Liste 1974, Cantor, Aulendorf/Würt., 1974; CAVALLITO C. J. (red.) — Structure — Activity Relationships, International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, Sect. 5, Pergamon Press, Oxford, 1973; CUPARENCU B. (red.) — Farmacologie pentru medici, vol. I, Edit. Dacia, Cluj-Napoca 1976; DELAUNOIS A. L. (red.) — Biostatistics in Pharmacology, International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, Sect. 7, Pergamon Press, Oxford, 1973; DIEM K., LENTNER C. (red.) — Tables Scientifiques, Ciba-Geigy, Bâle, 1972; DI-PALMA J. R. (red.) — Drill's Pharmacology in Medicine, McGraw-Hill, New York, 1971; DOBRESCU D. — Farmacodinamie, Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1969; DOST F. H. — Grundlagen der Pharmakokinetic, ed. a II-a, Thieme, Stuttgart, 1968; GHEORGHIU P., STROESCU V. — Elemente de Farmacologie Aplicată, Edit. Medicală, București, 1965; GOLDSTEIN A., ARONOW L., KALMAN S. M. — Principles of Drug Action, ed. a II-a, Wiley, New-York, 1974; GOODHART R. S. — Modern Drug Encyclopedia, ed. a X-a, Donneley, New-York, 1965; GOODMAN L. S., GILMAN A. — The Pharmacological Basis of Therapeutics, ed. a V-a, Mac Millan, New-York, 1975; HARRIS E. L., FITZGERALD J. D. (red.) — The Principles and Practice of Clinical Trials, Livingstone, Edinburgh, 1970; HAUSCHILD F. — Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, ed. a II-a, VEB Thieme, Leipzig, 1960.; KEE-CHANG-HUANG — Outline of Pharmacology, Thomas, Springfield Ill., 1974; LA DU B. N., MANDEL H. G., WAY E. L. — Fundamentals of Drug Metabolism and Drug Disposition, Williams Wilkins, Baltimore, 1971; LASAGNA L. (red.) — Clinical Pharmacology, vol. I și II, International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, Sect. 6, Pergamon, Oxford 1966; LAURENCE D. R. — Clinical Pharmacology, ed. a IV-a, Churchill, Londra, 1973; LAZAREV N. V. (red.) — Rukovodstvo po Farmakologhi, Medghiz, Leningrad, 1961; LECHAT P. — Abrégé de Pharmacologie Médicale, ed. a II-a, Masson, Paris, 1975; LEUCUȚIA S. E. — Introducere în Biofarmacie, Edit.

Scanned with OKEN Scanner

Dacia, Cluj-Napoca, 1975; MANOLESCU E. — Farmacologie, Edit. Didactică, București, 1975; MARCU C., MANUCHIAN M. — Farmacologie (pentru facultățile de stomatologie), ed. a II-a. Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1969; MARKWARDT FR. — Algemeine und Spezielle Pharmakologie, VEB Volk und Gesundheit, Berlin, 1976; MELMON K. L., MORELLI H. F. — Clinical Pharmacology, MacMillan, New-York, 1972; MEYERS F. H., JAWETZ E., GOLDFIEN A. — Medical Pharmacology, Lange, ed. a IV-a, Los Altos, 1974; MODELL W. (red.) — Drugs of choice 1976—1977, Mosby, Saint Louis, 1976; MOLLER K. O. — Pharmakologie, Schwabe, Basel, 1966; NEGWER M. — Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonima, Akademie Verlag, Berlin, 1967; NICULESCU GH., MANOLESCU EM., POPESCU E. — Practica terapiei medicamentoase, Edit. Medicală, București, 1966; NODINE J. H., SIEGLER P. E. — Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation, Year Book, Chicago, 1964; PANAITESCU GH., POPESCU E. A. — Patologie Medicamentoasă Curentă, Edit. Medicală, București, 1974; SCHMITT H. — Eléments de Pharmacologie, Flammarion Paris, 1975; TODD R. G. (red.) — Extra Pharmacopoeia Martindale, Pharmaceutical Press, Londra, 1967; TURNER R. A., HELBORN P. — Screening Methods in Pharmacology, Academic Press, New-York, 1965 (vol. I) și 1971 (vol. II); WAGNER J. G. — Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics, Drug Intelligence, Hamilton Ill, 1971; ZAKUSOV V. V. — Farmakologhia, Medghiz, Moscova, 1960.

Scanned with OKEN Scanner

44. INDEX ALFABETIC*

A

Acefilin piperazină 224
Acenocoumarin 180
Acenocoumarol 180
Acenocumarol 180
Acephyllinum piperazinum 224
Acetaminophen 352
Acetat de amoniu 212
Acetat de potasiu 334
Acetat de sodiu 192
Acetat fenilmercuric 544
Acetazolamid(ă) *236*, 267, 427
Acetilcisteină 214
Acetilcolină 49, 59
Acetildigitoxină 115
Acetotartrat de aluminiu 268
Acetoxiprogesteronă+ 248
Acetylcysteine 214
Acetyldigitoxin 115
Acid acetic 541
Acid acetilsalicilic+ 183, *346*
Acid aminocaproic *172*, 182
Acid ascorbic 285
Acid benzoic 541
Acid boric 540
Acid carbolic 539
Acid chenodesoxicolic 186
Acid clorhidric diluat 185
Acid dehidrocolic 187
Acid epsilonaminocaproic+ 172
Acid etacrinic 235
Acid flufenamic 355
Acid folic *168*, 285
Acid folinic 168
Acid fusidic 476
Acid fusidique 476
Acid glutamic 328
Acid mandelic 539
Acid mefenamic 355
Acid methiazinic 355
Acid metiazinic 355
Acid nalidixic+ 537
Acid nicotinic 162, 285, 323
Acid niflumic 355
Acid oxolinic 538
Acid oxolinique 538
Acid pantotenic 285
Acid pipemidic 538

* Indicele+ marchează denumirile comerciale românești.

Scanned with OKEN Scanner

Acid propionic 274
Acid pteroilglutamic 168
Acid salicilic *272*, 273, 541
Acid tetrahidrofolic 168
Acid tranexamic 172
Acid undecilenic 274
Acidopeps+ 185
Acidum ascorbicum 285
Acidum dehydrocholicum 186
Acidum etacrynicum 235
Acidum glutamicum 328
Acidum nalidixicum 537
Acidum nicotinicum 162, 285
Aclofenac 355
Acocanthera ouabaio 117
ACTH 314
ACTH retard+ 315
Actidil 279
Actinomycin D 449
Acylanid 115
Adcortyl 313
Adifenină 207
Adiphenin 207
Adiuretină 240
Adrenalin(ă) 59, 143, 169, *220*, 261, 264
Adrenocrom 169
Adrenostazin+ 170
Adrenoxyl 170
Adriamycin 450
Adumbran 401
Agar 201, 209
Agozol+ 132
Ajmalină 124
Akrichin 524
Aladione 355
Albastru de metilen 543
Alcool etilic *385*, 540
Alcool iodat 273
Alcool propilic 540
Alcopar 522
Aldactone 237
Aldesulfonă sodică 510
Aldesulfon natrium 510
Aldomet 148
Aldosteron 316
Aleudrin 220
Alfachimotripsină+ 329
Alfaprodină 367
Algocalmin+ 351
Alilestrenol 249
Alimemazin(ă) 271, 278, 279
Alkeran 447
Allopurinol 324
Allylestrenol 249
Aloes 202
Alopurinol 326
Alphaprodine 367
Alprenolol 126, 131
Alupent 221
Amantadină 430, 517
Amantadine hydrochlorid 430, 517
Ambenoniu(m) 261
Amethocain 342
Amethopterine 441
Amfepramonă(um) 319
Amfetamină 318, *411*
Amfotericină B 499
Amidon 268
Amidone 366
Amidopyrin 350
Amilază 185
Amilcaină 344
Amilorid 238
Aminofenazonă+ 350
Aminofilină 207, *222*, *238*
Aminoglutetimidă 317
Aminopentamide 207
Aminophenazon 350
Aminophyllin 222, 238
Amiodaronă 132
Amital 396
Amithiozone 511, 516
Amitriptilină 416
Amitriptylinum hydrochlorid 416
Amobarbital 394
Amoxicilină 469

Scanned with OKEN Scanner

Amoxicilline 469
AMP ciclic 56
Amphetamin 318, *411*
Amphotericin B 499
Ampicilină+ 468
Ampicilline 468
Amprotropină(e) 207
Amylcaine 344
Anafranil 416
Anason 203
Ancrod 180
Anestezină 344
Angelică 203
Anghirol+ 188
Angiotensină 140
Angiotensinamidă (um), 140
Anilerdin(ă) 367
Anisindionă(e) 180
Antalcol+ 387
Anthralin 272
Antideprin+ 415
Antigut 326
Antipyrin 351
Antrenyl 207, 528
Apă de var 193
Apă oxigenată 542
Apresolin 153
Aprotinină 172
Aquacobalamin 168
Aquamox 233
ARA-C 440
Aralen 520
Aramine 139
Araroba 272
Arfonad 149
Arginină 329
Arginine hydrochloride 329
Argint 544
Argint coloidal 555
Argint proteic 555
Argipresină 240, 241
Argipressinum 240
Arlef 355
Artan 432
Arvin 180
Aslavital+ 342
Asparaginasă(e) 442
Aspirină 346
Astrafer 166
Atarax 402
Atebrin 524
Atromid-S 320
Atropa belladonna 189, 204, 262
Atropină 189, *204*, 208, 222, *262*
Atrovent 222
Aureomycin 492
Aurotioglucoză 357
Aur sodiu tiomalat 357
Auxilozon 225
Auxizone 225
Avil 278, 280
Azathioprine 439
Azatioprină 439
Azotat de argint 268, *554*
Azotoyperit 444

B

Bacitracină(e) 273, *498*
Bactrim 508
Balsam de tolu 213
Bametan 161
Bamethan sulfat 161
Bamifilină 224
Bamifylline hydrochlorid 224
Banthine 207
Baycaron 233
Bayrena 507
BCNU 448
Beclometazonă dipropionat 225
Beclomethason dipropionat 225
Becotide 225
Befeniu hidroxinaftoat 532
Bemegridă 133

Scanned with OKEN Scanner

Benadryl 198, 279, 402
Bendroflumethiazid 232
Bendroflumetiazidă 232
Benemid 325
Benoxinate 344
Benserazidă 430
Bentyl 207
Benzalkoniu clorură 543
Benzalkonium chlorid 543
Benzathine benzylpenicilline 466
Benzatin benzilpenicilină 466
Benzedrin(ă+) 318, *411*
Benzocaină 344
Benzoe 213
Benzilnicotinat 162
Benzonatat(e) 213
Benzylpenicilline 461
Bephenium hydroxynaphtoate 532
Berotec 221
Beta-chlor 397
Betametazonă 313
Betametazonă acetat 313
Betametazonă sodiu fosfat 313
Betametazonă valerat 271
Betamethason 313
Betamethason valerat 271, 314
Betanecol 266
Betanidină 151
Betazol 276
Bethanechol 266
Bethanidin sulfat 151
Bicarbonat de sodiu 175, 335
Biclorură de mercur 544
Bidolax 202
Bigumal 522
Binotal 468
Biseptol 508
Bishidroxicumarină 180
Bishydroxycoumarin 180
Bismut subcarbonic 194
Bismut subnitric 194
Bisolvon 215
Bleomicină 450
Bleomycin 450
Bolus alba 194
Borat fenilmercuric 274, *544*
Brevinarcon 383
Brevital sodium 383
Bricanyl 221
Brinaldix 232
Bristopen 467
Bromelină 185
Bromfeniramină 278
Bromhexin(ă) 215
Bromizoval 396
Bromocet+ 543
Bromoval+ 396
Brompheniramine maleat 279
Bromuri 399
Bromvaletone 396
Bronhodilatin+ 220
Brufen 354
Buclosamid+(ă) 274
Bufenină 160
Bufexamac 355
Buformin(ă) 293
Buphenin hydrochlorid 160
Bupivacaină 344
Bupivacaine hydrochlorid 344
Bureţi de fibrină+ 173
Bureţi de gelatină 173
Burimamidă 280
Buscopan 206
Busulfan 448
Butazolidin 328, *352*
Buthiazide 232
Butilscopolamină 206
Butizidă(um) 232

C

Cafeină 352, *412*
Cafeină citrică 413
Cafeină natriubenzoică+ 413
Cafergot 142

Scanned with OKEN Scanner

Calciu granulat+ 335
Calmotusin+ 212
Canesten 274
Caolin 194, 208
Capreomicină 482
Capreomycine 482
Carbachol 266
Carbacol 266
Carbamazepină(e) 427
Carbenicilină 469
Carbenicilline 469
Carbenoxolonă 194
Carbicol+ 188
Carbidopa 430
Carbimazol(e) 299
Carbimidă calciu citratată 387
Carbinoxamine maleat 279
Carbocaine 342
Carbocromenă+ 132
Carbo medicinalis+ 203
Carbonat de amoniu 212
Carbonat de calciu 192, 208, 268
Carbonat de calciu precipitat 193
Carbonat de litiu 419
Carbonat de magneziu 192
Carbonat feros 165
Carboximetilceluloză sodică 201
Carboximetilcisteină 215
Carbromal 396
Cărbune medicinal 203
Carena 222
Carindacilină 469
Carindacilline 469
Carisoprodol 438
Carmustină 448
Carrageenină 195, 201
Caryolysine 444
Castrozid+ 117
Catapres 147
Catapressan 147
CCNU 448
Cedilanid 116
Cefalexină(e) 471
Cefaloglicină 471
Cefaloglycine 471
Cefaloridină(e) 471
Cefalotină(e) 470
Cefazolină(e) 470
Cefradină(e) 471
Celbenin 466
Celestone 313
Celontin 425
Celuloză oxidată 173
Celulaze 185
Centrine 207
Centrophenoxine 413
Ceporex 471
Ceporin 471
Cerubidine 450
Cetavlon 543
Cetilpiridiniu clorură 543
Cetrimoniu bromură 543
Cetrimonium bromid 543
Cetylpyridinium chlorid 543
Chimotripsină 215, 329
Chinidină 118
Chinină 523
Chiniofon 528
Chinocid 522
Chloral betaine 397
Chlorambucil 447
Chloraminofen 447
Chloramphenicol 494
Chloramphenicol sodium succinate 495
Chlordiazepoxid 400
Chlorexolone 233
Chlormadinone acetat 249
Chlormethine 444
Chlorocyclizin 279
Chloroguanide 522
Chloromycetin 494
Chloroprocain 342
Chloropyramine 279, 280
Chloroquine 356, *520*, 526
Chlorothiazid 232
Chlorotrianisene 247

Scanned with OKEN Scanner

Chlorphenamine 279
Chlorphenesin 274
Chlorphenoxamine 432
Chlorpromazin hydrochlorid 197, *403*
Chlorpropamide 292
Chlorprothixen hydrochlorid 408
Chlorquinaldol 528, *538*
Chlortalidone 233
Chlortetracycline 492
Chlorzoxazone 438
Choledyl 224
Cholestyramine 324
Cholini theophyllinas 224
Chondodendron tomentosum 257
Chromonar 132
Cianocobalamină *167*, 285
Cibazol 505
Ciclazocină 370
Ciclandelat 161
Ciclobarbital+ 394
Ciclobutirol 188
Ciclofosfamidă 446
Ciclopentamină 142
Ciclopentiazidă 232
Ciclopentolat 263
Ciclopropan 380
Cicloral+ 292
Cicloserină 481
Ciclovalonă 188
Cifoform+ *527*, 538
Cignolin 272
Cinchona 118
Ciocolax+ 202
Ciproheptadină 281
Citarabină 440, 518
Citosulfan+ 448
Citrat de amoniu 212
Citrat de magneziu 201
Citrat de sodiu 180, 192
Citrat feros 165
Clauden 171
Claviceps purpureea 160
Clavusin+ 272
Clemastin fumarat 279
Clindamicină 474
Clindamycine 474
Cliochinol *527*, 538
Clioquinol *527*, 538
Clofazimină(e) 510
Clofedanol hydrochlorid *212*
Clofezonă 355
Clofexamidă 355
Clofibrat+ 320
Clomifen 251
Clomiphen citrat 251
Clomipramină(e) 416
Clonidin hydrochlorid 147
Clonidină+ 147
Clonixină 355
Clonixyne 355
Clopamidă(um) 232
Clor 541
Cloracetilajmalină 123
Cloralbetainăt 397
Cloralhidrat 396
Clorambucil 447
Cloramfenicol+ 494
Cloramfenicol hemisuccinat de sodiu+ 496
Cloramfenicol palmitat+ 495
Cloramine 541
Clorazepat 402
Clorchinaldol 528, *538*
Clordelazin+ 197, *403*
Clordiazepoxid 400
Clorexolonă 233
Clorfenezină 274
Clorfenoxamină+ 432
Clorhidrat de acid glutamic 185
Clormadinonă 249
Clormetină 444
Clorocalcin+ 335
Clorochin+(ă) 356, *520*, 526
Clorociclizină 278, 279
Cloramidură mercurică 544
Cloropiramină 278, *280*
Cloroprocaină 342

Scanned with OKEN Scanner

Clorotiazidă 230
Clorotrianisen 247
Clorpromazină 197, *403*
Clorpropamidă 292
Clorprotixen 408
Clortalidonă 233
Clortetraciclină 492
Clorură de amoniu *212*, 336
Clorură de calciu+ 335
Clorură feroasă 165
Clorură mercurică 544
Clorură de potasiu 108, 334
Clorură de sodiu 333
Clorură de var 541
Clorzoxazon+ 438
Clotrimazol 274
Clozapin(ă) 408
Cloxacilină+ 468
Cloxacilline 468
Coagulen 171
Cobalt 166
Cocaină 339
Codeină 208, *211*, 352, 358, 365
Codenal+ 211
Cofedol+ 142
Coffea arabica 412
Cofeină 412
Cola 412
Colchicină *327*, 452
Colchicum automnale 327
Colecalciferol 283
Colecistokinină 188
Colestiramină 324
Colimicin+ 497
Colimycine 498
Colistină(e) 497
Colistină sulfat 497
Colistină metansulfonat de sodiu 498
Colistimethate sodium 498
Collargol 545
Colomycin 497
Coly-mycin 498
Combantrin+ 529
Combizym 185
Co-moxazole 508
Complamin 162
Compus 48/80 61, 275
Compus L 1935 61, 275
Cordarone 132
Coriandru 203
Cortancyl 312
Corticotrophin 314
Corticotrophine zinc hydroxide 315
Cortisol 310
Cortison 310
Cortizon+ 310
Cortrosyn 315
Cortrosyn-dêpot 316
Cosaldon 162
Cosyntropin 315
Cotazym B 186
Cothera 212
Co-trimoxazol 508
Coumadin 180
Creozot 213
Cretă preparată 193
Crezoli 539
Crisarobină 272
Cromoglicat disodic 226
Crotamiton 274
Curara 257
Cyanocobalamin 167
Cyclandelate 161
Cyclazocine 370
Cyclobarbital 394
Cyclobutyrol sodic 188
Cyclogyl 263
Cyclonal sodium 384
Cyclopentamine 142
Cyclopenthiazid 232
Cyclopentolate hydrochlorid 263
Cyclophosphamide 448
Cyclopropane 380
Cycloserine 481
Cyclospasmol 161
Cyclovalonum 188

Scanned with OKEN Scanner

Cynara scolimus 188
Cyproheptadin hydrochlorid 279, *281*
Cytarabinum 440, 518
Cytosar 440
Cytosine arabinoside 440
Cytoxan 448

D

Dacarbazină 448
Dacortin 312
Dactinomycin 449
Dalacine 474
Daonil 292
Dapsone 510
Daraprim 523
Darbid 190
Daricon 190
Datura stramonium 204
Daunomycin 450
Daunorubicin(ă) 450
DBI 293
DDS 510
DDT 274
Decaderm+ 274
Decadron 313
Deca-durabolin 320
Decamethonium 259
Decametoniu 259
Decaris 529
Dehidroemetină 526
Dehydrobenzperidol 384
Dehydroemetine 526
Delagil 520
Demecarium bromid 266
Demeclocycline hydrochlorid 493
Demethilchlortetracycline 493
Demetilclortetraciclină 493
Dendrid 518
Depo-medrol 224, *312*
Dequaliniu+ 274
Dequalinium chlorid 274
Deserpidină 147
Desferal 416
Desferioxamină 416
Desipramin hydrochlorid 416
Deslanozid+ 117
Desoxycortone acetat 316
Dezoxicorticosteron 316
Dezoxicorticosteron acetat 316
Detigon 212
Dexametazonă 313
Dexametazonă izonicotinat 225
Dexametazonă sodiu fosfat 313
Dexamethason 313
Dexamethason isonicotinat 225
Dexamphetaminum 319
Dextran 40+ 332
Dextran 70+ 183, *331*
Dextriferron 166
Dextroamfetamină 319
Dextrometorfan 211
Dextrometorphan hydrobromid 211
Dextromoramidă(e) 366
Dextropropoxifen 367
Dextroproxyphen hydrochlorid 367
Dezacetillanatosidă C 117
Dezoxiribonuclează 215
DFP 266
Diabinese 292
Diacetiltanin 209
Diacetylmorphin 366
Diafenilsulfonă 510
Diamidin 510
Diamorphin 366
Diamox 236
Diamtazol 274
Diamthazole hydrochlorid 274
Diaphenylsulfon 510
Dianabol 320
Diasone 510
Diastaze 185
Diazepam+ 401, 426
Diazoxid 155, 294
Dibenzepină 417

Scanned with OKEN Scanner

Testoviron dépôt 253
Tetracain(ă) 312
Tetraciclină+ 490
Tetracloretilenă 532
Tetracosactid 315
Tetracosactid retard 316
Tetracosactrin 315
Tetracycline 490
Tetramisole 529
Tetramizol 529
Tetrizolină 142
Tetryzoline 142
Thalamonal 385
THAM 336
Thea sinensis 222
Theobromin 238
Theophyllin 222, 238
Theophylline methylglucamine 224
Theraléne 271, 279
Thevetia neriifolia 117
Thiabendazol 531
Thiamin 284
Thiamphenicol 496
Thiamylal sodium 383
Thietylperazin dimaleinat 197
Thioacetazone 511, 516
Thiobutabarbital natrium 383
Thioguanine 439
Thiopental sodium 383
Thioproperazinum bismethansulfonat 407
Thioridazin 407
Thio-TEPA 447
Thiothixen 408
Tiabendazol 531
Tiamfenicol 496
Tiamilal sodic 383
Tiamină 284
Tibamat 400
Tietilperazină 197
Tigan 198
Tilase+ 330
Tilidină(e) 368
Tiloxapol 216
Tinctură de beladonă 206
Tinctură de China 185
Tinctură de coji de portocale 185
Tinctură de Cola 185
Tinctură de genţiana 185
Tinctură de iod 541
Tinctură de nucă vomică 185
Tinctură de opiu 208, 366
Tinidazol(e) 525
Tioacetazonă 511, 516
Tiobutabarbital sodic 383
Tiocarlid+(um) 516
Tioguanină 439
Tiomersal 544
Tiopental sodic 383
Tioproperazină 407
Tioridazină 407
Tiosulfat de sodiu 130
Tio-TEPA 447
Tiotixen 408
Tirocidină 498
Tiroidă+ 295
Tiroton+ 296
Tirotricină 498
Tiroxină 294
d-Tiroxină 324
Tobramicină 487
Tobramycine 487
Tofranil 415
Tolazolin+(ă) 159
Tolbutamid+(ă) 291
Toliprolol 126, 131
Tolnaftat 274
Torecan 197
Toxogonin 260
Tral 207
Tranilcipromină 418
Tranylcypromine sulfat 418
Tranxene 402
Trasentin 207
Trasicor 126, 131, 153
Trasylol+ 172
Trecator 514

Scanned with OKEN Scanner

Vasculat 161
Vasopresină *240*, 241
Vassopresin 240
Velbe 451
Venostat+ 171
Ventolin 221
Veratrum 261
Vermigal+ 530
Vesprin 407
Vibramycin 493
Viforlax 202
Vigantol D_3 283
Vinblastină(e) 451
Vincaleukoblastine sulfat 451
Vincristină(e) 452
Vioform *527*, 538
Violet de gentiană 543
Viomicină 481
Viomycine 481
Viosterol 283
Viregyt 430, 517
Virginiamycin 475
Virgimicină 475
Virgimycine 475
Visken 126, 131, 153
Vitamină A+ 283
Vitamină B_1+ 284
Vitamină B_2+ 284
Vitamină B_5 285
Vitamină B_6+ 285
Vitamină B_{12}+ *167*, 285
Vitamină C+ 285
Vitamină D 283
Vitamină D_2+ 283
Vitamină D_3+ 283
Vitamină E+ 284
Vitamine K *170*, 284
Vitamină K_3+ 171
Vitamină PP+ 285
Volon 313
Volon A 313
Voltarene 355

W

Warfarin(ă) 180

X

Xantinol nicotinat 162
Xilină+ 123, 342
Xilocain 342
Xilometazolină 142
Xylometazoline 142

Y

Yatren 528
Yomesan 532

Z

Zarontin 424
Zephiran 543
Zyloric 326

Scanned with OKEN Scanner

Redactor de carte dr. *Mihail Țundrea*
Tehnoredactor *Elena Afilipoaie*

Bun de tipar 22.VII.1977
Formatul 16/61×86
Hîrtie scris I A 61×86/41,97
Coli de tipar 36
Tiraj 17 000 exemplare+75 exemp. S.P.-uri

Tiparul executat de I. P. Sibiu

Scanned with OKEN Scanner